

Uso da escetamina intranasal no tratamento da depressão resistente: uma revisão de literatura

Use of intranasal esketamine in the treatment of resistant depression: a literature review

Uso de esketamina intranasal en el tratamiento de la depresión resistente: una revisión de la literatura

Recebido: 27/11/2022 | Revisado: 12/12/2022 | Aceitado: 13/12/2022 | Publicado: 18/12/2022

Ana Júlia Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6313-4204>
Centro Universitário de Mineiros UNIFIMES, Brasil
E-mail: anajcarvalho0@gmail.com

Stéfany Bruna de Brito Pimenta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-3684>
Centro Universitário de Mineiros UNIFIMES, Brasil
E-mail: stefanybbp@unifimes.edu.br

Adélia Rocha Simeoni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-3749>
Centro Universitário de Mineiros UNIFIMES, Brasil
E-mail: adelia@unifimes.edu.br

Resumo

A depressão é a doença psiquiátrica mais prevalente, causada por fatores genéticos psicossociais e biológicos. A hipótese fisiopatológica mais influente para explicar a depressão é a teoria monoaminérgica, na qual há déficits na transmissão de monoaminas. Quando não responde de forma satisfatória aos tratamentos iniciais típicos, estaremos diante de um quadro de depressão resistente ao tratamento, sendo necessária a busca por novas modalidades terapêuticas. Diante do alto índice de tentativa de suicídio e da incapacidade causada pela doença é necessário um medicamento de rápida ação e boa potência para maior efetividade, a literatura especializada tem apontado como medicação a cetamina. Este é um fármaco anestésico aprovado em 1970, porém, a partir de 2000 foi reconhecido por seus efeitos antidepressivos de ação rápida quando administrado via intravenosa na dose de 0,5 mg/kg. Recentemente, foi aprovada a escetamina via intranasal (Spravato®) para o uso na depressão resistente. Diante disso, através de um levantamento bibliográfico de artigos científicos este estudo tem como objetivo caracterizar as especificidades da depressão resistente, além de avaliar os desafios e perspectivas do uso da escetamina intranasal. Verificou-se que é uma opção mais prática, confortável e rápida, porém, o seu uso apresenta efeitos colaterais dissociativos de gravidade leve a moderada na maioria dos casos. Além disso, sua principal desvantagem é o alto custo, dificultando o acesso a população. Portanto, ainda faltam estudos conclusivos sobre o uso da escetamina a longo prazo.

Palavras-chave: Anestésicos; Transtornos mentais; Suicídio.

Abstract

Depression is the most prevalent psychiatric illness, caused by genetic, psychosocial and biological factors. The most influential pathophysiological hypothesis to explain depression is the monoaminergic theory, in which there are deficits in the transmission of monoamines. When it does not respond satisfactorily to typical initial treatments, we will be facing a picture of treatment-resistant depression, requiring the search for new therapeutic modalities. In view of the high rate of suicide attempts and the disability caused by the disease, a fast-acting drug with good potency is needed for greater effectiveness, the specialized literature has indicated ketamine as medication. This is an anesthetic drug approved in 1970, however, from 2000 it was recognized for its fast-acting antidepressant effects when administered intravenously at a dose of 0.5 mg/kg. Recently, intranasal esketamine (Spravato®) was approved for use in resistant depression. Therefore, through a bibliographic survey of scientific articles, this study aims to characterize the specificities of resistant depression, in addition to evaluating the challenges and perspectives of the use of intranasal esketamine. It was verified that it is a more practical, comfortable and fast option, however, its use presents mild to moderate dissociative side effects in most cases. In addition, its main disadvantage is the high cost, making it difficult to access the population. Therefore, conclusive studies on the long-term use of esketamine are still lacking.

Keywords: Anesthetics; Mental disorders; Suicide.

Resumen

La depresión es la enfermedad psiquiátrica más prevalente, causada por factores genéticos, psicosociales y biológicos. La hipótesis fisiopatológica más influyente para explicar la depresión es la teoría monoaminérgica, en la que existen déficits en la transmisión de monoaminas. Cuando no responde satisfactoriamente a los tratamientos iniciales típicos, estaremos ante un cuadro de depresión resistente al tratamiento, requiriendo la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas. Ante la alta tasa de intentos de suicidio y la discapacidad que provoca la enfermedad, se necesita un fármaco de acción rápida y buena potencia para una mayor efectividad, la literatura especializada ha indicado a la ketamina como medicamento. Este es un fármaco anestésico aprobado en 1970, sin embargo, a partir del año 2000 fue reconocido por sus efectos antidepresivos de rápida acción cuando se administraba por vía intravenosa a dosis de 0,5 mg/kg. Recientemente, se aprobó la esketamina intranasal (Spravato®) para su uso en la depresión resistente. Por lo tanto, a través de un levantamiento bibliográfico de artículos científicos, este estudio tiene como objetivo caracterizar las especificidades de la depresión resistente, además de evaluar los desafíos y las perspectivas del uso de esketamina intranasal. Se comprobó que es una opción más práctica, cómoda y rápida, sin embargo, su uso presenta efectos secundarios disociativos leves a moderados en la mayoría de los casos. Además, su principal desventaja es el alto costo, lo que dificulta el acceso a la población. Por lo tanto, todavía faltan estudios concluyentes sobre el uso a largo plazo de esketamina.

Palabras clave: Anestésicos; Trastornos mentales; Suicidio.

1. Introdução

A depressão é uma doença crônica e altamente incapacitante, com uma prevalência de 17% ao longo da vida, a mais alta entre todos os transtornos psiquiátricos. Os episódios depressivos maiores são caracterizados por humor deprimido ou perda de interesse ou prazer, com duração mínima de duas semanas associados a outros sintomas, como alterações no sono, apetite e peso, comprometimento psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade, dificuldade de concentração ou indecisão e ideação suicida. Estes sintomas são capazes de afetar a saúde física, funcional, social e profissional do paciente (American Psychiatric Association, 2014; Kaplan, 2017).

No que se refere aos fatores etiológicos, a literatura aponta que a depressão é uma doença multifatorial. Portanto, fatores biológicos, genéticos e psicossociais se relacionam no surgimento da doença. Nesse sentido, o risco de desenvolver depressão é maior se houver membros da família afetados, principalmente se forem parentes de primeiro grau. Ainda, fatores estressantes e eventos marcantes durante a vida geralmente antecedem o episódio de depressão, este que pode causar mudanças biológicas no cérebro, afetando o funcionamento de neurotransmissores e redução de sinapses; alguns fatores envolvidos incluem perda dos pais durante a infância, perda do companheiro, desemprego e baixa autoestima, por exemplo (American Psychiatric Association, 2014; Kaplan, 2017).

Na perspectiva fisiopatológica, a hipótese mais influente para explicar a depressão é a teoria monoaminérgica, que explicita que os sistemas monoaminérgicos são compostos por neurônios que possuem monoaminas, como serotonina, norepinefrina e dopamina, que hipoteticamente estão relacionados com a regulação do humor. Portanto, nas pessoas com transtorno depressivo existe um déficit na transmissão das monoaminas, causando os sintomas depressivos. Além disso, outra teoria que explica sintomas depressivos é em relação ao desequilíbrio entre a ação do glutamato e GABA no cérebro, sendo capaz de causar uma toxicidade, resultado em remodelação estrutural e sináptica. É preciso um equilíbrio entre a transmissão de glutamato e GABA para o funcionamento normal de cérebro, isto é, neurotransmissores excitatórios e inibitórios, respectivamente (Lafer, 1999; Sial, 2020).

Diante desta multifatorialidade, o tratamento preconizado não deve se basear apenas no uso de medicação. É preciso estimular a melhora da qualidade de vida através de atividade física, boa alimentação, momentos de lazer e psicoterapia, portanto, envolve um trabalho multiprofissional. Quando houver necessidade de farmacoterapia, sua escolha deve ser individual, com base em seu perfil de segurança, custo, efeitos adversos, tolerabilidade e preferência do paciente. Nesse sentido, entre as principais classes de antidepressivos estão os tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase (IMAO), inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) e inibidores da receptação de serotonina e noradrenalina (IRSN); de forma geral,

ambos agem aumentando a disponibilidade dos neurotransmissores na fenda sináptica. Entretanto, os ISRS e IRSN possuem melhor tolerabilidade, eficácia e menor taxa de abandono (Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, 2012; Fleck, 2009).

O plano terapêutico é baseado em etapas para alcançar algum efeito terapêutico e melhora clínica. Desta forma, há a fase inicial ou período de latência, com duração de aproximadamente duas semanas, ocorre adaptações farmacodinâmicas e leve redução dos sintomas depressivos; seguida de uma fase de continuação que corresponde às próximas 4 a 6 semanas, nela há uma importante melhora dos sintomas, visando à remissão. Posteriormente, possui a etapa de manutenção, buscando minimizar recidivas dos sintomas e por fim, descontinuação do tratamento se for a preferência do paciente (Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, 2012; Fleck, 2009).

Entretanto, apesar de o tratamento inicial possuir uma boa resposta terapêutica, não são eficazes em um terço dos pacientes, isso se deve a alta taxa de abandono ao tratamento devido ao início de ação demorado, entre quatro a seis semanas; por isso, é de extrema importância o paciente ter consciência das etapas do plano terapêutico. Além de efeitos colaterais que podem estar presentes e não serem bem tolerados, como náusea, cefaleia, fraqueza, disfunção sexual, sonolência ou insônia. Diante da falha terapêutica aos tratamentos iniciais citados, ocorre a depressão resistente, assim, devido ao sofrimento psíquico e físico do paciente, são necessários medicamentos com diferentes mecanismos de ação e que atuem de forma rápida (Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, 2012; Fleck, 2009; Jelen et al, 2020; Knyahnytska, 2022; Maldí, 2021; Salahudeen, 2020; Sapkota, 2021; Sial, 2020; Wei, 2021).

Neste caso, a primeira opção é a eletroconvulsoterapia, considerada padrão ouro, entretanto, 10-25% dos pacientes não respondem ou não toleram devido seus efeitos colaterais, necessitando de uma opção terapêutica que seja rápida e eficaz, como a escetamina. A escetamina é o e (*S*)-enantiômero da cetamina, um anestésico com propriedades antidepressivas relatadas desde 1970. Há pouco tempo, a escetamina administrada via intranasal foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), tornando-se uma opção terapêutica para casos de depressão resistente que precisam de uma rápida melhora clínica (Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, 2012; Fleck, 2009; Hashimoto, 2019; Jelen et al, 2020; Knyahnytska, 2022; Maldí, 2021; Salahudeen, 2020; Sapkota, 2021; Sial, 2020; Wei, 2020).

Assim, essa pesquisa tem como objetivo caracterizar as especificidades da depressão resistente ao tratamento, além de sintetizar e descrever os principais estudos em relação ao uso da escetamina intranasal na depressão e problematizar os desafios e perspectivas do tratamento com essa nova modalidade terapêutica. E, por conseguinte, contribuir para o entendimento sobre o tratamento dessa doença altamente prevalente e debilitante.

2. Metodologia

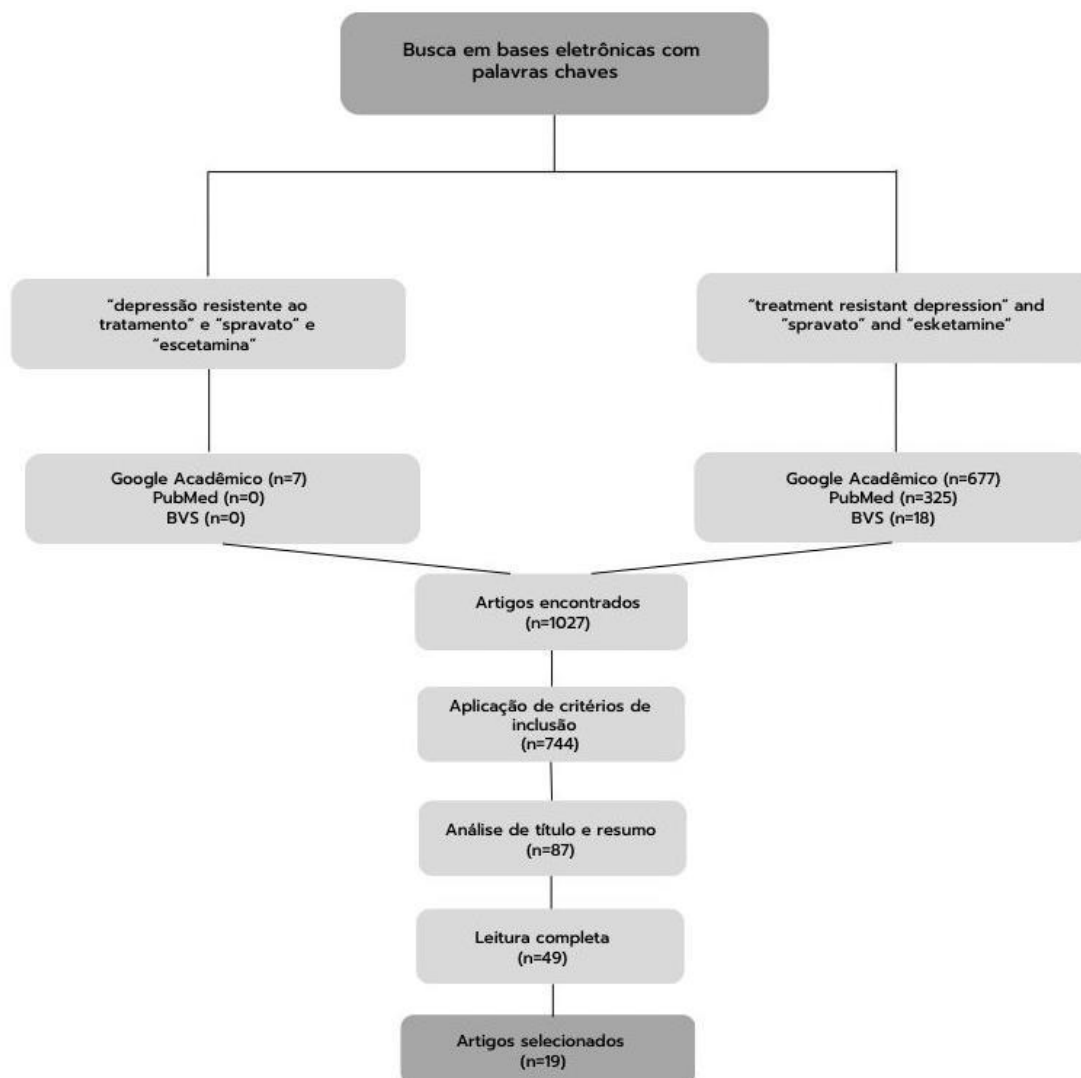
A metodologia utilizada para a realização deste trabalho foi de caráter qualitativo exploratório, por meio de uma revisão integrativa de literatura. De acordo com Souza; Silva e Carvalho (2010), esta metodologia se baseia na identificação, análise e síntese dos resultados de estudos, assim, para a elaboração da revisão recomenda-se elaborar uma pergunta norteadora, buscar estudos na literatura, coletar dados, analisar os estudos, discutir os resultados encontrados e finalmente, apresentar a revisão integrativa.

Por tanto, para o levantamento bibliográfico dos artigos científicos, foi realizado uma busca nas bases eletrônicas Google Acadêmico, *PubMed* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), foram utilizadas as seguintes palavras-chave e suas combinações na língua portuguesa e inglesa: “depressão resistente ao tratamento”, “spravato” e “escetamina”. Além disso, foram utilizados capítulos de livros de clínica médica e psiquiatria, reportagens médicas e artigos de opinião para a complementação da pesquisa.

Para a busca foram incluídos artigos publicados em inglês e português, nos últimos cinco anos, ou seja, entre 2018 e 2022 e disponíveis gratuitamente na íntegra. E, foram excluídos artigos repetidos em diferentes bases de dados e que não se enquadraram nos critérios de inclusão. Após a busca e aplicação dos critérios de inclusão foram encontrados 744 artigos. A partir disso, realizou-se a análise do conteúdo por meio de três etapas de acordo com Bardin (1977).

Assim, inicialmente houve uma pré-análise para a seleção dos documentos através da leitura do título e resumo, observando se contemplava os objetivos propostos de explorar a depressão resistente ao tratamento e uso da escetamina intranasal. A próxima etapa foi a de exploração dos materiais, com leitura completa de 49 artigos, onde as informações foram analisadas e agregadas nos eixos: depressão resistente, desenvolvimento do fármaco, mecanismo de ação, uso clínico, efeitos adversos, vantagens e desvantagens, assim como desafios e perspectivas. Por fim, foram selecionados 19 artigos (Quadro 1) para interpretação, síntese e realização desta pesquisa (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção de estudos.



Fonte: Autores (2022).

Quadro 1 - Título e referência bibliográfica de artigos selecionados.

Título	Referência bibliográfica
Esketamina intranasal (Spravato™) para uso em depressão resistente ao tratamento em conjunto com um antidepressivo oral	Bahr, R.; Lopez, A.; & Rey, J. A. (2019). Intranasal Esketamine (Spravato™) for Use in Treatment-Resistant Depression In Conjunction With an Oral Antidepressant, <i>P T</i> , 44 (6), 340-342.
Role of Ketamine in the Treatment of Psychiatric Disorders	Derakhshanian, S.; Zhou, M.; Rath, A.; Barlow, R.; Bertrand, S.; De Graw, C.; Lee, C.; Hasoon, J.; & Kaye, A. D. (2021). Role of Ketamine in the Treatment of Psychiatric Disorders, <i>Health Psychol Res</i> , 9 (1), 25091.
Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors?	Gastaldon, C.; Papola, D.; Ostuzzi, G.; & Barbui, C.; (2020). Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors?, <i>Epidemiol Psychiatr Sci</i> , 29, e79.
Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective	Hashimoto, K.; (2019). Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective, <i>PCN Frontier Review</i> , 73 (10), 613-627.
Esketamine (Spravato) for Treatment-Resistant Depression	Jalloh, M. (2020). Esketamine (Spravato) for Treatment-Resistant Depression, <i>American Family Physician</i> , 101 (6), 339-340.
Ketamine: A tale of two enantiomers	Jelen, L. A.; Young, A. H.; & Stone, J. M. (2020). Ketamine: A tale of two enantiomers. <i>Journal of Psychopharmacology</i> , 35 (2), 109-123.
The Safety, Clinical, and Neurophysiological Effects of Intranasal Ketamine in Patients Who Do Not Respond to Electroconvulsive Therapy: Protocol for a Pilot, Open-Label Clinical Trial	Knyahnytska, Y.; Zomorodi, R.; Kaster, T.; Voineskos, D.; Trevizol, A.; & Blumberger, D. (2022). The Safety, Clinical, and Neurophysiological Effects of Intranasal Ketamine in Patients Who Do Not Respond to Electroconvulsive Therapy: Protocol for a Pilot, Open-Label Clinical Trial, <i>JMIR Res Protoc</i> , 11 (1), e30163.
How to deprescribe esketamine in resistant depression? A point of view after first clinical uses	Laportalière, T. T.; Yrondi, A.; Jullien, A.; Cestac, P.; & Montastruc, F. (2022). How to deprescribe esketamine in resistant depression? A point of view after first clinical uses, <i>Epidemiol Psychiatr Sci</i> , 31, e4.
Cost-utility analysis of esketamine and electroconvulsive therapy in adults with treatment-resistant depression	Maldi, K. D.; Asellus, P.; Myléus, A.; & Norström, F. (2021). Cost-utility analysis of esketamine and electroconvulsive therapy in adults with treatment-resistant depression, <i>BMC Psychiatry</i> , 21 (610), 1-11.
Intranasal esketamine	Mattingly, G. W.; & Anderson, R. H. (2019). Intranasal esketamine, <i>Current Psychiatry</i> , 18 (5), 31-38.
Esketamine	Mischel, N. A.; & Balon, R. (2021). Esketamine, <i>J Clin Psychopharmacol</i> . 41 (3), 233-235.
Chapter 13 - Ketamine/esketamine for treatment-resistant depression	Nikayin, S.; & Sanacora, G. (2022). Chapter 13 - Ketamine/esketamine for treatment-resistant depression, <i>Managing Treatment-Resistant Depression</i> , 205-219.
Cost-effectiveness of esketamine nasal spray for patients with treatment-resistant depression in the United States	Ross, E. L.; & Soeteman, D. I. (2020). Cost-effectiveness of esketamine nasal spray for patients with treatment-resistant depression in the United States, <i>Psychiatr Serv</i> , 71 (10), 988-997.
Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review	Salahudeen, M. S.; Wright, C. M.; & Peterson, G. M. (2020). Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review, <i>Therapeutic Advances in Drug Safety</i> , 11, 1.
Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review	Sapkota, A.; Khurshid, H.; Qureshi, I. A.; Jahan, N.; Went, T. R.; Sultan, W.; & Alfonso, M. (2021). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review, <i>Cureus</i> , 13 (8), e17352.
Ketamine: The final frontier or another depressing end?	Sial, O. K.; Parise, E. M.; Parise, L. F.; Gnecco, T.; & Bolaños-Guzmán, C. A. (2020). Ketamine: The final frontier or another depressing end? <i>Behav Brain Res</i> , 383, 112508-112554.
Association of intranasal esketamine, a novel 'standard of care' treatment and outcomes in the management of patients with treatment-resistant depression: protocol of a prospective cohort observational study of naturalistic clinical practice	Vazquez, G.; Gutierrez, G.; Rosenblat, J.; Schaffer, A.; Swainson, J.; Karthikeyan, G.; Ravindran, N.; W Lam, R.; Do, A.; Giacobbe, P.; Hawken, E.; & Milev, R. (2022). Association of intranasal esketamine, a novel 'standard of care' treatment and outcomes in the management of patients with treatment-resistant depression: protocol of a prospective cohort observational study of naturalistic clinical practice, <i>BMJ Open</i> , 12, e060967.

Rapid Onset of Intranasal Esketamine in Patients with Treatment Resistant Depression and Major Depression with Suicide Ideation: A Meta-Analysis	Wang, S-M.; Kim, N-Y.; Na, H-R.; Lim, H. K.; Woo, Y. S.; Pae, C. U.; & Bahk, W. M. (2021). Rapid Onset of Intranasal Esketamine in Patients with Treatment Resistant Depression and Major Depression with Suicide Ideation: A Meta-Analysis, <i>Clin Psychopharmacol Neurosci</i> , 19 (2), 341-354.
A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers	Wei, Y.; Chang, L.; & Hashimoto, K. (2020). A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers, <i>Pharmacology Biochemistry and Behavior</i> , 190, 172870.

Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Diante da análise dos artigos selecionados (n = 19), nota-se que a depressão resistente é descrita quando não há resposta adequada aos tratamentos de escolha para abordagem inicial, isto é, inibidores seletivos de receptação de serotonina e inibidores de receptação de serotonina e norepinefrina, mesmo com a substituição por um fármaco alternativo, potencialização ou com a combinação de dois antidepressivos, com dosagem e duração apropriada. A falha terapêutica ocorre por vários fatores, como, ineficácia, intolerância aos efeitos colaterais, não adesão, erro diagnóstico, com isso, podem gerar diversas consequências sociais, mentais e físicas aos pacientes. Calculasse que cerca de 10 a 30% das pessoas com depressão possui um quadro de depressão resistente ao tratamento, causando grande impacto em sua vida (Kaplan, 2017; Maldí, 2021; Rocha, 2015; Ruberto, 2020; Wei, 2020).

Nesse sentido, ocorrência de suicídio está associada ao diagnóstico em mais de 50% dos casos. Ainda, 10-20% dos pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) tentam suicídio ao longo da vida e 3,4% obtém êxito. Assim, devido ao atraso da melhora dos sintomas depressivos com uso de antidepressivo, os pacientes permanecem sintomáticos e com alto risco de suicídio, por isso, terapias com rápida ação antidepressiva, boa potência e diferentes mecanismos de ação são necessários para combater as ideias de autoextermínio (Kraus, 2019; Park, 2019; Wang, 2021).

Diante do sofrimento psíquico e alta taxa de suicídio no caso da depressão resistente ao tratamento, há a necessidade da inclusão de outras modalidades terapêuticas, que sejam rápidas e eficazes, como o uso da cetamina (Kaplan, 2017; Maldí, 2021; Rocha, 2015; Ruberto, 2020; Wei, 2020). A cetamina é um fármaco anestésico, antagonista do receptor *N*-metil-D-Aspartato (NMDA) do glutamato, desenvolvido na década de 1960, como uma alternativa ao uso da fenciclidina (PCP), um anestésico geral; e aprovado em 1970 para tal finalidade. Cabe destacar que, devido seus efeitos psicomiméticos, com modificações de pensamento, percepção e humor, a cetamina também é utilizada como droga recreativa (Hashimoto, 2019; Wei, 2020).

Desde 1970, já foi descrito efeitos antidepressivos da (*R,S*)-cetamina em humanos, entretanto, somente a partir do estudo duplo-cego de Berman et al. (2000), foi reconhecida como antidepressivo de ação rápida em pacientes com depressão resistente ao tratamento, após uma dose intravenosa (IV) de 0,5 mg/kg (Hashimoto, 2019; Wei, 2020). A partir disso, estudos posteriores, como o de Singh et al (2016) constatou que a administração do medicamento 2 a 3 vezes por semana, na dose de 0,5 mg/kg, manteve a eficácia antidepressiva por 15 dias; o que vai ao encontro com o trabalho de Murrough et al (2013), em que 70,8% dos pacientes responderam a infusão de cetamina quando nas doses descritas.

Entretanto, o uso da cetamina IV permanece não aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), porém, seu uso “*off label*” no tratamento da depressão resistente ao tratamento não é errôneo, contudo, o médico deve se responsabilizar por qualquer risco, além de estar sujeito a cometer um erro médico (Franco, 2020).

Além disso, a cetamina é formada por dois enantiômeros, são eles: (*R*)-enantiômero e (*S*)-enantiômero ou escetamina. Quando ambos foram comparados no estudo de Vollenweider et al. (1997) notou-se que a (*S*)-cetamina contribuiu para os efeitos adversos agudos (ilusões, alucinações, distúrbios do pensamento) e a (*R*)-cetamina, por sua vez, esteve relacionado a

nenhum sintoma psicótico (Hashimoto, 2019; Jelen, 2020; Wei, 2020). Ademais, a (R)-cetamina apresenta efeitos antidepressivos mais duradouros em doses mais baixas do que a (S)-cetamina (Hashimoto, 2019; Sial, 2020). Apesar de já existirem pesquisas analisando os efeitos antidepressivos desses enantiômeros, ainda são necessários novos estudos clínicos conclusivos (Hashimoto, 2019; Jelen, 2020; Wei, 2020).

Recentemente, a escetamina via intranasal (Spravato®) foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2020 para depressão resistente ao tratamento. A administração via nasal tem como vantagem maior conforto e simplicidade, pois não realiza metabolismo de primeira passagem e absorção gastrointestinal, reduzindo o desconforto da administração venosa, por exemplo. Além disso, possui biodisponibilidade de 50% e atinge máxima concentração plasmática em 20 minutos (Nikayin, 2022; Sapkota, 2021).

Entretanto, o seu uso clínico possui efeitos colaterais dissociativos, com pico em 40 minutos e resolução em 1,5 horas, além de náusea, vômito, tontura, sedação, vertigem e aumento do valor da PA (cerca de 7-9 mmHg na pressão sistólica e 4-6 mmHg na pressão diastólica) nos primeiros 40-90 minutos, sendo necessário ser medida antes e depois da administração. Ademais, os pacientes precisam ser monitorados por no mínimo duas horas após a administração que deverá ser realizada em ambiente hospitalar e não devem dirigir até o dia seguinte. Entretanto, os principais efeitos adversos citados são resolvidos no mesmo dia e são de gravidade leve a moderada na maioria dos casos, além disso, os sintomas dissociativos diminuíram no decorrer das administrações subsequentes (Barh, 2019; Derakhshanian, 2021; Hashimoto, 2019; Jalloh, 2020; Jelen, 2020; Mattingly, 2019; Nikayin, 2022; Salahudeen, 2020; Sapkota, 2021; Wang, 2019).

O princípio ativo do Spravato® é o cloridrato de escetamina, um antagonista não seletivo e não competitivo que age bloqueando os canais não competitivos do receptor N-metil-D-Aspartato (NMDA) do glutamato, presentes em quase todas as células do Sistema Nervoso Central. Tais canais são carregados positivamente, precisando de despolarização, de modo que, o sítio de ligação seja exposto; assim, quando ligados, esses bloqueadores impedem o fluxo de íons, produzindo inibição (Derakhshanian, 2021; Mattingly, 2019).

A administração de escetamina causa um aumento transitório na liberação de glutamato no córtex pré-frontal; isto ocorre hipoteticamente devido ao antagonismo preferencial do NMDA em interneurônios GABAérgicos ativos no córtex pré-frontal medial, ao antagonizá-los ocorre redução da inibição tônica dos neurônios glutamatérgicos e consequentemente, aumento na liberação de glutamato sináptico, principal neurotransmissor excitatório (Derakhshanian, 2021; Mattingly, 2019).

Assim, o aumento do glutamato ativa o receptor do ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) de neurônios que fornecem despolarização e exposição do sítio de ligação, permitindo que a cetamina se ligue e antagonize outros NMDA. Ainda, a ação da escetamina nos receptores AMPA, pode melhorar a plasticidade neural, pelo aumento do crescimento dendrítico neuronal e melhora da sinaptogênese, causando aumento da produção de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que é reduzida no córtex pré-frontal e hipocampo na depressão (Mattingly, 2019; Salahudeen, 2020; Sapkota, 2021).

O Spravato® contém 28mg de escetamina e dois sprays, sendo uma pulverização de 14 mg para cada narina. A dose inicial é de 56 mg via intranasal, e subseqüente doses de 56 ou 84 mg devem ser usadas 2 vezes por semana durante as próximas quatro semanas. Se for bem tolerado, deve-se utilizar por mais quatro semanas. A partir da 9ª semana, pode-se utilizar escetamina semanalmente ou quinzenalmente (Bahr, 2019; Jalloh, 2020; Knyahnytska, 2022; Maldí, 2020; Mattingly, 2019; Nikayin, 2022; Salahudeen, 2020; Sial, 2020).

Na depressão com ideação suicida, com necessidade de um início de ação mais rápido, a dose inicial recomendada é de 84 mg, podendo ser reduzida em casos de intolerância. Na dose descrita, houve redução dos pensamentos suicidas em 4 a 24 horas, não permanecendo após 4 semanas de tratamento (Hashimoto, 2019; Mischel, 2021; Nikayin, 2022; Wang, 2021).

De acordo com o exposto, é possível inferir que a escetamina intranasal possui resultados benéficos com redução dos sintomas da depressão, efeitos colaterais leves e bem toleráveis, e ainda, possui como vantagem o fato de seu mecanismo de ação ser diferente do convencional. É um medicamento importante para o manejo de quadros depressivos com tendência a autocídio, visto que, esses pacientes precisam de uma melhora rápida dos sintomas, com diminuição dos pensamentos suicidas. Em razão da alta prevalência e aflição da depressão, a escetamina é uma nova opção terapêutica válida em casos resistentes sem melhora com outros tratamentos.

Uma das principais desvantagens desse medicamento é seu alto custo, tendendo a favor dos pacientes com alto nível socioeconômico. Assim, infelizmente, se torna um tratamento com custo-benefício ruim, sendo necessárias medidas públicas e econômicas para redução do seu valor e maior acesso da população (Knyahnytska, 2022; Ross, 2020; Vazquez, 2022).

Ainda, é contraindicada em pacientes com história de doença vascular aneurismática, malformações arteriovenosas ou hemorragia, pois pode aumentar a pressão arterial e hipersensibilidade a escetamina. Adicionalmente, não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou amamentando (Bahr, 2019; Jalloh, 2020; Mattingly, 2019).

Entretanto, faltam estudos clínicos elucidativos sobre o uso da escetamina. É preciso compreender se a rápida resolução dos sintomas é permanente com uma efetiva melhora da doença ou apenas um efeito temporário em alguns mecanismos cerebrais. Além do mais, há uma carência de pesquisas sobre a segurança do fármaco quando utilizado a longo prazo (Gastaldon, 2020; Jelen, 2020; Laportalière, 2022; Nikayin, 2022; Vazquez, 2022).

4. Conclusão

Diante do exposto, conclui-se que, a depressão é uma doença altamente prevalente, que necessita de tratamentos eficazes para a redução dos sintomas. Entretanto, quando não há respostas ao tratamento inicial, há a necessidade de tratamentos com mecanismo de ação diferente e que sejam potentes e rápidos, visto que, a depressão é capaz de gerar consequências sociais e mentais, além de possuir uma alta taxa de suicídio associado. Tornando-se extremamente importante o estudo de novas modalidades terapêuticas, entre elas a escetamina.

Porém, apesar de ser um medicamento com bons resultados no controle da depressão resistente ao tratamento e da ideação suicida, seu custo é alto, dificultando o acesso da população e análise da sua utilização. Portanto, faz-se necessário o apoio de políticas econômicas e públicas na redução do custo e conseguinte, maior acesso da população e redução dos casos de depressão resistente. Por fim, pelo fato da literatura sobre seu uso em longo prazo ser escassa, considera-se importante e necessário que próximos ensaios clínicos observem o uso do fármaco por período prolongado, analisando sua segurança e eficácia.

Referências

- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. (5ª ed.) Porto Alegre, Artmed.
- Bahr, R.; Lopez, A.; & Rey, J. A. (2019). Intranasal Esketamine (Spravato™) for Use in Treatment-Resistant Depression In Conjunction With an Oral Antidepressant, *P T*, 44 (6), 340-342.
- Bardin, L. (1977). *Análise de conteúdo*. Lisboa, Edições 70.
- Berman, R. M.; Cappiello, A.; Anand, A.; Oren, D. A.; Heninger, G. R.; Charney, D. S.; & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 47, 351-354.
- Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. (2012). *Antidepressivos no transtorno depressivo maior em adultos*. BRATS, Ano VI (18), 1-35.
- Cordás, T. A. (2015). *Transtornos psiquiátricos resistentes ao tratamento: conceito, impacto clínico e epidemiológico*. Porto Alegre: Artmed, 13-18.
- Derakhshanian, S.; Zhou, M.; Rath, A.; Barlow, R.; Bertrand, S.; De Graw, C.; Lee, C.; Hasoon, J.; & Kaye, A. D. (2021). Role of Ketamine in the Treatment of Psychiatric Disorders, *Health Psychol Res*, 9 (1), 25091.

- Fleck, M. P.; Berlim, M. T.; Lafer, B.; Sougey, E. B.; Porto, J. A. D.; Brasil, M. A.; Juruena, M. F.; & Hetem, L. A. (2009). Revision of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version). *Rev Bras Psiquiatr*, 31 (Supl I), S7-S17.
- Franco, F. M.; Lima, A. J. M.; Alves, N. C.; Silva, R. B.; & Braga, T. (2020). Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. *Brazilian Journal of Development. Paraná*, 6 (6), 36999-37016.
- Gastaldon, C.; Papola, D.; Ostuzzi, G.; & Barbui, C.; (2020). Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors?, *Epidemiol Psychiatr Sci*, 29, e79.
- Hashimoto, K.; (2019). Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective, *PCN Frontier Review*, 73 (10), 613-627.
- Jalloh, M. (2020). Esketamine (Spravato) for Treatment-Resistant Depression, *American Family Physician*, 101 (6), 339-340.
- Jelen, L. A.; Young, A. H.; & Stone, J. M. (2020). Ketamine: A tale of two enantiomers. *Journal of Psychopharmacology*, 35 (2), 109-123.
- Kaplan, H. I.; & Sadock, B. J. (2017). *Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. Porto Alegre, Editora Artes Médicas.
- Knyahnytska, Y.; Zomorodi, R.; Kaster, T.; Voineskos, D.; Trevizol, A.; & Blumberger, D. (2022). The Safety, Clinical, and Neurophysiological Effects of Intranasal Ketamine in Patients Who Do Not Respond to Electroconvulsive Therapy: Protocol for a Pilot, Open-Label Clinical Trial, *JMIR Res Protoc*, 11 (1), e30163.
- Kraus, C.; Bashkim, K.; Rupert L.; Zarate Jr, C. A.; & Siegfrie, K. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: a review, *Translational Psychiatry*, 9 (1), 127.
- Lafer, B.; & Filho, H. P. V. (1999). Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Braz. J. Psychiatry*, 21 (1), 12-17.
- Laportalière, T. T.; Yrondi, A.; Jullien, A.; Cestac, P.; & Montastruc, F. (2022). How to deprescribe esketamine in resistant depression? A point of view after first clinical uses, *Epidemiol Psychiatr Sci*, 31, e4.
- Maldi, K. D.; Asellus, P.; Myléus, A.; & Norström, F. (2021). Cost-utility analysis of esketamine and electroconvulsive therapy in adults with treatment-resistant depression, *BMC Psychiatry*, 21 (610), 1-11.
- Mattingly, G. W.; & Anderson, R. H. (2019). Intranasal esketamine, *Current Psychiatry*, 18 (5), 31-38.
- Mischel, N. A.; & Balon, R. (2021). Esketamine, *J Clin Psychopharmacol*. 41 (3), 233-235.
- Murrough, J. W.; Perez, A. M.; Pillemer, S.; Stern, J.; Parides, M. K.; Rot, M.; Collins, K. A.; Mathew, S. J.; Charney, D. S.; & Iosifescu, D. V. (2013). Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression, *Biological Psychiatry*, 74 (4), 250-256.
- Nikayin, S.; & Sanacora, G. (2022). Chapter 13 - Ketamine/esketamine for treatment-resistant depression, *Managing Treatment-Resistant Depression*, 205-219.
- Park, L. T.; & Zarate Jr, C. A. (2019). Depression in the Primary Care Setting. *The New England Journal of Medicine*, 390 (6), 559-568.
- Rocha, F. L.; Hara, C.; & Barbosa, I. G. (2015). Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária. *Diagnóstico e Tratamento. São Paulo*, 21 (1), 3-16.
- Ross, E. L.; & Soeteman, D. I. (2020). Cost-effectiveness of esketamine nasal spray for patients with treatment-resistant depression in the United States, *Psychiatr Serv*, 71 (10), 988-997.
- Ruberto, V. L.; Manish, K. J.; & Murrough, J. W. (2020). Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals*, 13 (6), 1-23.
- Salahudeen, M. S.; Wright, C. M.; & Peterson, G. M. (2020). Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review, *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 11, 1.
- Sapkota, A.; Khurshid, H.; Qureshi, I. A.; Jahan, N.; Went, T. R.; Sultan, W.; & Alfonso, M. (2021). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review, *Cureus*, 13 (8), e17352.
- Sial, O. K.; Parise, E. M.; Parise, L. F.; Gnecco, T.; & Bolaños-Guzmán, C. A. (2020). Ketamine: The final frontier or another depressing end? *Behav Brain Res*, 383, 112508-112554.
- Singh, J. B.; Fedgchin, M.; Daly, E.; Xi, L.; Melman, C.; Bruecker, G. D.; Tadic, A.; Sienaert, P.; Wiegand, F.; Manji, H.; Drevets, W. C.; & Nueten, L. V. (2016). Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study, *Biological Psychiatry*, 80 (6), 416-418.
- Souza, M. T.; Silva, M. D.; & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein. Morumbi*, 8 (1), 102-106.
- Vannucchi, Aldo.; & Vannucchi, A. M. C. (2012). Quatro enfoques da depressão. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. São Paulo*, 14 (4), 169-172.
- Vazquez, G.; Gutierrez, G.; Rosenblat, J.; Schaffer, A.; Swainson, J.; Karthikeyan, G.; Ravindran, N.; W Lam, R.; Do, A.; Giacobbe, P.; Hawken, E.; & Milev, R. (2022). Association of intranasal esketamine, a novel 'standard of care' treatment and outcomes in the management of patients with treatment-resistant depression: protocol of a prospective cohort observational study of naturalistic clinical practice, *BMJ Open*, 12, e060967.
- Wang, S-M.; Kim, N-Y.; Na, H-R.; Lim, H. K.; Woo, Y. S.; Pae, C. U.; & Bahk, W. M. (2021). Rapid Onset of Intranasal Esketamine in Patients with Treatment Resistant Depression and Major Depression with Suicide Ideation: A Meta-Analysis, *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 19 (2), 341-354.
- Wei, Y.; Chang, L.; & Hashimoto, K. (2020). A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 190, 172870.