

Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Curso de Medicina

**OS EFEITOS DO USO DA CETAMINA EM PACIENTES COM  
DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO**

Fernanda Moreira Franco

Ana Júlia Modesto Lima

Natana Carol Alves

Rafaela Beatriz Silva

Anápolis, Goiás

2020

Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Curso de Medicina

## **OS EFEITOS DO USO DA CETAMINA EM PACIENTES COM DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO**

Projeto de Pesquisa apresentado à disciplina de Iniciação Científica do Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis (UniEVANGÉLICA), sob a orientação da Prof. Talita Braga.

Anápolis, Goiás

2020

**CARTA DE APROVAÇÃO DE PROJETO****PROJETO DE TRABALHO DE CURSO  
PARECER FAVORÁVEL DO ORIENTADOR**

À  
**Coordenação de Iniciação Científica  
Faculdade de Medicina – UniEvangélica**

Eu, Prof.<sup>(a)</sup> Orientador Talita Braga venho, respeitosamente, informar a essa Coordenação, que os(as) acadêmicos(as) Ana Júlia Modesto Lima, Fernanda Moreira Franco, Natana Carol Alves, Rafaela Beatriz Silva estarão sob minha supervisão para desenvolver o trabalho de curso intitulado “Os Efeitos do Uso da Cetamina em Pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento”. O projeto em anexo foi revisado e aprovado e será seguido até a conclusão do mesmo.

Observações:

---

---

---



Anápolis, 5 de agosto de 2019.

## RESUMO

Cerca de um terço das pessoas acometidas com depressão não respondem aos tratamentos até então conhecidos e aprovados. Estudos demonstraram que a cetamina, um antagonista de receptores glutamatérgicos, em doses subanestésicas, apresenta ação antidepressiva em poucas horas, principalmente nos pacientes que são resistentes ao tratamento, além de exibir um bom perfil de segurança. Diante disso, esta pesquisa tem como objetivo descrever o uso da cetamina e seus efeitos em pacientes com depressão resistente a tratamentos convencionais através da comparação dos escores na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D), avaliando-os no início e no decorrer do tratamento. Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo, do tipo transversal, realizado na Pax Clínica Psiquiátrica – Instituto de Neurociências, situada em Goiânia – Goiás em pacientes com diagnóstico de Episódio Depressivo e resistentes ao tratamento. Dentre os sintomas presentes na HAM-D, houve melhora significativa em 83,3% dos pacientes no sintoma de ideação suicida ( $p$ -valor= 0,038); 66,7% nos sintomas somáticos em geral ( $p$ -valor=0,046); 83,3% na variação diurna do humor ( $p$ -valor=0,038); 66,7% nos sintomas de despersonalização e desrealização ( $p$ -valor=0,046) e 83,3% dos pacientes relataram redução do escore total da escala ( $p$ -valor=0,046). Concluiu-se que a cetamina proporcionou benefício em importantes sintomas e ofereceu uma melhora clínica da depressão nos pacientes participantes. A realização de novas pesquisas é de expressiva importância a fim de possibilitar maiores evidências estatísticas e subsídios para oferecer uma opção concreta à biologia da depressão.

**Palavras-chave:** Transtorno Depressivo, Ketamina, Ideação Suicida, Despersonalização.

## ABSTRACT

About a third of people with depression do not respond to treatments that were previously known and approved. Studies have shown that ketamine, a glutamatergic receptor antagonist, in subanesthetic doses, has antidepressant action in a few hours, especially in patients who are resistant to treatment, in addition to exhibiting a good safety profile. Therefore, this research aims to describe the use of ketamine and its effects in patients with depression resistant to conventional treatments by comparing the scores on the Hamilton Depression Assessment Scale (HAM-D), evaluating them at the beginning and at the beginning. course of treatment. This is a descriptive, quantitative, cross-sectional study carried out at Pax Clínica Psiquiátrica - Instituto de Neurociências, located in Goiânia - Goiás, in patients diagnosed with a Depressive Episode and resistant to treatment. Among the symptoms present in HAM-D, there was a significant improvement in 83.3% of patients in the symptom of suicidal ideation ( $p$ -value = 0.038); 66.7% in somatic symptoms in general ( $p$ -value = 0.046); 83.3% in the diurnal mood variation ( $p$ -value = 0.038); 66.7% in the symptoms of depersonalization and derealization ( $p$ -value = 0.046) and 83.3% of patients reported a reduction in the total score of the scale ( $p$ -value = 0.046). It was concluded that ketamine provided benefits in important symptoms and offered clinical improvement of depression in the participating patients. The realization of new research is of great importance in order to provide greater statistical evidence and subsidies to offer a concrete option to the biology of depression.

**Key words:** Depressive Disorder, Ketamine, Suicidal Ideation, Depersonalization.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS**

Tabela 1: Modelo de estadiamento proposto por Thase e Rush.

Tabela 2: Modelo de estadiamento do Massachusetts General Hospital.

Tabela 3: Análise comparativa dos valores do Escore Total da HAM-D, antes e no decorrer do tratamento com cetamina.

Tabela 4: Variáveis avaliadas que apresentaram significância estatística no estudo.

Tabela 5: Análise de manifestações emocionais da depressão, antes de iniciar e no decorrer do tratamento com cetamina.

Tabela 6: Análise de manifestações somáticas da depressão, antes de iniciar e no decorrer do tratamento com cetamina.

Tabela 7: Análise de manifestações cognitivas e psiquiátricas da depressão, antes de iniciar e no decorrer do tratamento com cetamina.

Tabela 8: Classificação da depressão dos pacientes avaliada de acordo com o Escore Total da HAM-D.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	8
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2. 1. Depressão.....	10
2.1.1. Epidemiologia.....	11
2.1.2. Etiologia .....	12
2.2. Depressão resistente ao tratamento .....	14
2.2.1 Fatores de risco.....	16
2.3. Cetamina.....	17
2.3.1. História do uso da cetamina e indicações clínicas.....	17
2.3.2. Farmacologia básica .....	17
2.4. O uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento .....	18
2.4.1. Mecanismo de ação do efeito antidepressivo da cetamina .....	19
2.4.2. Efeitos adversos.....	20
2.4.3. Complicações sistêmicas.....	22
2.5. Perspectivas futuras.....	23
3. OBJETIVOS .....	24
3.1. Objetivo geral .....	24
3.2. Objetivos específicos .....	24
4. METODOLOGIA .....	25
4.1. Tipo de estudo .....	25
4.2. Casuística .....	25
4.3. Análise de dados.....	26
5. RESULTADOS .....	27
6. DISCUSSÃO .....	31
7. CONCLUSÃO .....	37
8. REFERÊNCIAS.....	38
9. ANEXOS.....	44
Anexo 1 – Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton .....	44
Anexo 2 – Parecer do CEP .....	47

## 1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição de curso crônico, recorrente e de alta prevalência na população mundial, estando frequentemente associada à incapacitação funcional e ao comprometimento da saúde física dos indivíduos afetados (JURUENA et al., 2015). Os quadros depressivos são caracterizados pela presença de humor deprimido e/ou perda de prazer ou interesse, somados à presença de alguns ou todos os seguintes sintomas: alteração do sono, alteração do peso e do comportamento alimentar, alteração psicomotora, fadiga ou perda de energia, prejuízo das funções cognitivas, sentimento de menos-valia ou sentimento excessivo de culpa e ideação suicida (DSM-V, 2014).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a depressão como quarta causa principal de deficiência em todo o mundo e projeta que em 2020 será a segunda maior causa. Segundo estimativas, a depressão afeta cerca de 120 milhões de pessoas no mundo. No Brasil, a OMS estima que 15,8% da população sofra de algum subtipo de depressão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Os últimos 50 anos foram marcados por diversos avanços significativos no tratamento dos transtornos depressivos, incluindo o desenvolvimento de vários fármacos antidepressivos, como antidepressivos tricíclicos (AT), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN). Psicoterapias como terapia cognitivo-comportamental (TCC) e psicoterapia interpessoal também são tratamentos baseados em evidência (HO; ZHANG, 2016). As taxas de resposta desses fármacos costumam situar entre 50 e 70% na maioria dos ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRs) (PAPAKOSTAS; HOMBERGER; FAVA, 2008). Dos indivíduos que não respondem ao tratamento, 10% a 30% apresentam sintomas resistentes ao tratamento juntamente com dificuldades na função social e ocupacional, declínio da saúde física, pensamentos suicidas e aumento da utilização dos serviços de saúde (AL-HARBI, 2012).

Depressão resistente ao tratamento (DRT) é definida como depressão grave com resposta fraca ou insatisfatória de dois medicamentos (em dosagem ótima e duração adequada) de duas classes diferentes de antidepressivos. Geralmente esses pacientes respondem a troca ou combinação de antidepressivos, eletroconvulsoterapia (ECT) ou psicoterapia (AL-HARBI, 2012). Assim, 9 a 10% dos pacientes com depressão tem DRT. Alguns estudos descobriram que a cetamina tem efeitos antidepressivos rápidos em pacientes com depressão resistente ao tratamento (CASTELO; NUNES; CARVALHO, 2015).



O surgimento da terapia intravenosa com cetamina foi celebrado pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH) como talvez “o avanço mais importante no tratamento antidepressivo em décadas”. Em 2000, um primeiro relato da ação antidepressiva de uma dose subanestésica de cetamina ocorrendo em poucas horas, ainda que em uma pequena amostra de pacientes, foi um trabalho de referência no campo da pesquisa de transtornos de humor (BERMAN et al., 2000). Desde esse primeiro relato dos efeitos antidepressivos de doses subanestésicas de cetamina, estudos confirmaram repetidamente seus benefícios terapêuticos no transtorno depressivo maior, bem como em episódios depressivos em pacientes com transtorno bipolar (BLIER; BLIER, 2016).

Os efeitos antidepressivos da cetamina decorrem do aumento da liberação pré-sináptica de glutamato, com um aumento da sinalização celular no receptor glutamatérgico do tipo  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-ácido propiônico (AMPA) relativo ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (SANACORA; TRECCANI; POPOLI, 2012). Duas características dessa resposta antidepressiva chamam a atenção: primeiro, ela pode se manifestar em minutos ou horas após a dissociação mental transitória; e segundo, ter ocorrido principalmente em pacientes resistentes ao tratamento. A taxa de resposta tem sido em torno de 50% em estudos controlados por placebo. A principal desvantagem é que seus efeitos antidepressivos geralmente não duram mais de uma semana. Estudos mostraram, entretanto, que a administração repetida pode manter e prolongar a resposta (MATHEWS; ZARATE JR, 2013).

Apesar de ainda não ser aprovado no Brasil o uso da cetamina para tratamento da depressão, o Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP), em 2014, emitiu o parecer número 167761 (Consulta nº 167.761/2013) manifestando que “A ANVISA estabelece o uso de medicamentos não aprovados (a Cetamina somente está autorizada para fins anestésicos), somente em protocolos de pesquisa e uso “off label” respeitando-se as legislações do Comitê de ética em Pesquisa da instituição. O uso “off label” de medicação aprovada para outro fim, é por definição não autorizado pela agência reguladora ANVISA, mas isso não implica que seja incorreto. O uso é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico” (CREMESP, 2014).

O presente estudo tem como objetivo descrever o uso da cetamina e seus efeitos em pacientes com depressão resistente a tratamentos convencionais através da comparação dos escores na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, avaliando-os no início e no decorrer do tratamento.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2. 1. Depressão

O termo “depressão” está relacionado a três diferentes significados. Ele pode se referir a um sintoma, ou a uma queixa por parte do indivíduo, que equivale a “tristeza” ou “humor triste”. O termo também pode representar uma síndrome psiquiátrica, que é uma associação de sinais e sintomas que evoluem em conjunto, produzida por vários mecanismos até então desconhecidos. Por fim, depressão pode ser empregada ainda para designar um transtorno mental: o transtorno depressivo maior (TDM) – episódio único ou recorrente – ou o episódio depressivo e o transtorno depressivo recorrente, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados a Saúde (CID-10) (CHENIAUX, 2018).

A depressão é um transtorno mental grave, de curso episódico, que traz prejuízos funcionais nas esferas psicológicas, comportamentais, sociais, familiares e ocupacionais. Quando não tratada adequadamente pode levar à incapacitação e está associada a elevados custos econômicos e sociais (ZANETTI; LAFER, 2008). O transtorno envolve alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, além de suas remissões interepisódicas. O estado depressivo é caracterizado por humor deprimido na maior parte do tempo (em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável); anedonia (diminuição do interesse por atividades prazerosas); perda ou ganho de peso significativo de forma não intencional; insônia ou hipersônia, agitação ou retardo psicomotor; fadiga ou perda de energia; sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada; capacidade diminuída de concentração e pensamentos recorrentes de morte. É importante avaliar, durante a ocorrência dos episódios, que os sinais e sintomas não são atribuíveis aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica (DSM V, 2014).

A distinção entre depressão unipolar e depressão relacionada ao transtorno bipolar é fundamental para a definição do tratamento e para o prognóstico. No entanto, cabe notar que elas não podem ser seguramente distinguidas uma da outra com base apenas nos sintomas (ANDERSON; HADDAD; SCOTT, 2012). Uma revisão abrangente de estudos que comparam a depressão unipolar e bipolar apontou que, embora não existam sintomas específicos que distingam a depressão nos dois transtornos, é provável que existam características clínicas (perfil dos sintomas, história familiar e curso da doença) típicas em cada manifestação (MITCHELL et al., 2008).

Por ser uma enfermidade heterogênea, a depressão unipolar apresenta subtipos, os quais são diagnosticados e caracterizados por variações quantitativas e qualitativas dos sintomas anteriormente citados (MENEZES; JURUENA, 2017). Transtorno depressivo maior é caracterizado como estado afetivo intenso - pelo menos cinco sintomas, em um mesmo período de tempo, sendo um deles o humor deprimido ou a anedonia - com duração dos sintomas depressivos de pelo menos duas semanas. Pode ocorrer em episódio único ou recorrente. No entanto, atualmente tende-se a considerar que um indivíduo tem um transtorno apenas quando ocorre recorrência (ZANETTI; LAFER, 2008).

O transtorno depressivo menor é caracterizado por episódios depressivos mais leves, mas que ainda carregam um mínimo de sintomas (três a quatro sintomas presentes), também com duração mínima de duas semanas. Destaque também para a distímia, que é um estado depressivo crônico de intensidade leve e marcado por sentimentos frequentes de insatisfação e pessimismo. Frequentemente, evolui com episódios depressivos maiores sobrepostos, condição conhecida como depressão dupla. Depressão breve recorrente: caracterizada por episódios depressivos recorrentes intensos (gravidade semelhante à da depressão maior), porém com duração inferior a duas semanas (ZANETTI; LAFER, 2008).

A depressão bipolar é marcada por ocorrer no curso do Transtorno Bipolar (TB), caracterizado pela ocorrência de episódios tanto depressivos como maníacos, ou mesmo de episódios mistos, quando sintomas de euforia e depressão se misturam. A depressão pode ser a manifestação inicial do TB (neste caso, o indivíduo seria inicialmente diagnosticado com depressão unipolar, e não TB) ou ocorrer em indivíduos que já tiveram episódios maníacos ou hipomaníacos no passado (ZANETTI; LAFER, 2008).

Embora haja diferenças etiológicas, neurológicas, fisiológicas e quanto ao tratamento entre transtornos depressivos e transtornos bipolares na prática clínica, a apresentação de episódios depressivos em pacientes bipolares podem não diferir substancialmente daqueles dos pacientes unipolares. Desta forma, frequentemente pacientes bipolares são erroneamente diagnosticados como unipolares, principalmente no início do transtorno (DSM-V, 2014; BECKING et al., 2015; TAS et al., 2015).

### **2.1.1. Epidemiologia**

Um Relatório da OMS aponta que o número de casos de depressão aumentou 18% entre 2005 e 2015: são 322 milhões de pessoas em todo o mundo, a maioria mulheres. No

Brasil, a depressão atinge 11,5 milhões de pessoas (5,8% da população) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Os transtornos depressivos (depressões unipolares) apresentam uma alta incidência na população mundial, em torno de 15% das pessoas irão ser acometidas ao longo da vida. A prevalência em mulheres é maior que em homens, apresentando uma razão média de 2:1. A maior incidência no sexo feminino deve-se a alterações hormonais, estressores psicossociais e à maternidade (PICCOLOTO et al., 2000; KESSLER et al., 2003; LAM, 2012). A idade média do primeiro episódio depressivo unipolar é de 27 anos, podendo variar de acordo com o sexo do sujeito e à exposição a estressores (JURUENA; CLEARE, 2007; LAM, 2012). Indivíduos de 18 a 29 anos apresentam a prevalência três vezes maior que os indivíduos acima de 60 anos (DSM V, 2014). Pacientes que sofrem de depressão severa apresentam altas taxas de mortalidade e comorbidades, destacando-se doenças coronarianas, isquemia cerebral comorbidades psiquiátricas principalmente relacionadas a transtornos de ansiedade além de estar associada com elevado risco de suicídio (NEMEROFF, 2007).

A depressão unipolar persiste como um transtorno psiquiátrico subdiagnosticado e subtratado pelos médicos. É altamente prevalente ao redor do mundo e parece estar aumentando com o passar do tempo. No Brasil, observa-se a prevalência de 12,6% (ZANETTI; LAFER, 2008).

### **2.1.2. Etiologia**

A compreensão da etiologia da depressão ainda é rodeada de controvérsias e incertezas, sendo assim não totalmente desvendada. No entanto, muito se relaciona depressão como consequência da interação de múltiplos aspectos, entre eles fatores biológicos, psicológicos e sociais, os quais culminam em sua manifestação (KONRAD et al., 2018).

Os modelos mais difundidos atualmente que discutem os possíveis preditores e causadores dos quadros depressivos abordam a influência de fatores ambientais sobre indivíduos geneticamente predispostos. Estima-se que a carga genética contribua com aproximadamente 40% do impacto na predisposição individual à depressão (ZANETTI; LAFER, 2008). Os familiares de primeiro grau de indivíduos com transtorno depressivo maior têm risco 2 a 4 vezes mais elevado de desenvolver a doença que a população em geral. Os riscos relativos parecem ser mais altos para as formas de início precoce e recorrente (DSM V, 2014).

Sabe-se que essa herança provavelmente está relacionada a um padrão poligênico de transmissão. Contrastando com outras condições que decorrem da perda ou do ganho de

função biológica dentro de apenas um gene, a depressão relaciona-se com pequenos e múltiplos efeitos genéticos (KONRAD et al., 2018).

A depressão passou a ser reconhecida como um fenômeno bioquímico na década de 1960, quando se propôs a primeira hipótese das catecolaminas e postulou-se que a depressão estava relacionada com uma redução da transmissão monoaminérgica. Acreditava-se que quantidades insuficientes das monoaminas cerebrais (noradrenalina, serotonina e dopamina) seria o único fator responsável pela deficiente atividade desse sistema e principal causa dos transtornos depressivos. No entanto, essa hipótese clássica mostrou-se simplista e falha ao não conseguir explicar muitos fenômenos observados na prática clínica. Por exemplo, existem substâncias que aumentam a atividade monoaminérgica cerebral (como cocaína e anfetaminas), mas que não são eficazes como antidepressivos. O fato de nem todos os indivíduos com depressão responderem da mesma maneira ao mesmo antidepressivo é mais um indício de que outros mecanismos devem desempenhar algum papel. Atualmente, o foco parece ter se direcionado para a inclusão de sistemas mais complexos, como o grau de sensibilização dos receptores desse neurotransmissores, além das cascatas intracelulares por eles desencadeadas (ZANETTI; LAFER, 2008).

O fato de que cerca de 40% dos pacientes com TDM não responderem aos fármacos antidepressivos, os quais são responsáveis por regular os níveis de monoaminas na fenda sináptica, levantou a hipótese de que outros sistemas estariam envolvidos na neurobiologia desse transtorno. Diversos estudos mostraram uma importante relação do sistema imune com o TDM. Estudos pré-clínicos e clínicos relatam que os sintomas depressivos estão associados a um aumento nas citocinas pró-inflamatórias, principalmente interleucinas 6 e 1beta (IL-6 e IL-1 $\beta$ ), tanto na periferia quanto no Sistema Nervoso Central (SNC). Essa alteração em citocinas periféricas pode decorrer de mudanças no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. O estado inflamatório estaria envolvido na disfunção de células cerebrais, incluindo astrócitos, micróglia e neurônios, as quais intensificariam a produção de citocinas, que ativariam vias envolvidas na morte celular, incluindo a via das quinureninas, e diminuição e ativação de cascatas de proteínas importantes na neuroplasticidade e na sobrevivência de células gliais e neuronais. Então, fármacos com a habilidade de regular o sistema imune e as cascatas de sinalização celular apresentam efeitos antidepressivos e podem ser alvos importantes para o tratamento do TDM (CHENIAUX, 2018).

Estudos de imagem também possibilitam observar ligações entre depressão e alterações estruturais de importantes regiões cerebrais, sugerindo relações com a fisiopatologia

da depressão, apesar de necessária cautela para interpretação de resultados. O aumento do ventrículo lateral e do volume de líquido cefalorraquidiano e a redução do hipocampo, do tálamo, do córtex orbitofrontal, do giro reto, do lóbulo frontal e dos núcleos da base; além das maiores taxas de hiperintensidades de matéria cinzenta subcortical e periventricular, foram constatados em pacientes com quadros depressivos, quando comparados com casos-controle (KONRAD et al., 2018). Hoje, o achado mais consistente na depressão é a redução volumétrica dos hipocampos, observa-se que a neurogênese hipocampal prejudicada pode estar subjacente a fisiopatologia do distúrbio (SAHAY; HEN, 2007), tendo uma possível relação com a cronicidade da depressão (quanto maior o tempo de sintomas depressivos não tratados, maior a redução hipocampal) (ZANETTI; LAFER, 2008). Além disso, a literatura sugere que essa redução da neurogênese observada na depressão pode ser devida a maior ativação imunológica e níveis elevados de citocinas inflamatórias consideradas prejudiciais a viabilidade neuronal (LUCASSEN et al., 2010).

A psicologia cognitiva tem destacado importante relação entre a vulnerabilidade pessoal à depressão e padrões negativos de pensamento, ocorrendo significativa piora das distorções cognitivas em estados depressivos. A tríade cognitiva desenvolvida pelo psiquiatra norte-americano Aaron Beck, na década de 1960, consiste em três elementos. Primeiro, a percepção negativa que a pessoa tem dela mesma, acreditando ser inapta ou inadequada. Segundo, a visão negativa do mundo, incluindo neste fator o trabalho e as relações. O terceiro consiste na visão negativa do futuro, que confere desesperança. Todos esses três componentes podem ser causados e até mesmo agravados por estressantes sociais (KONRAD et al., 2018).

Estudos demonstram que pode existir associação entre o estresse sofrido no início da vida e uma alta plasticidade neuronal (KONRAD et al., 2018). Sabe-se que eventos adversos na infância estão associados a alterações persistentes nos sistemas de resposta a estresse, envolvendo principalmente o fator de liberação de corticotropina e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a vulnerabilidade aumentada a transtornos afetivos e ansiosos na idade adulta (ZANETTI; LAFER, 2008).

## **2.2. Depressão resistente ao tratamento**

A depressão resistente ao tratamento (DRT) é definida como a não resposta ao tratamento adequado com, pelo menos, dois antidepressivos de classes distintas. Após insucesso terapêutico, o clínico deve investigar a possibilidade de “pseudorresistência”,

conceito inicialmente formulado por Nierenberg e Amsterdam (CASTELO; NUNES NETO; CARVALHO, 2015).

Em princípio é importante avaliar se o diagnóstico de DRT está correto, mas caso seja firmado é preciso descartar que o tratamento farmacológico anterior não tenha sido feito com antidepressivos em dosagem menor que a necessária ou por tempo inadequado (VIEIRA; SOARES, 2007). Igualmente, deve-se contextualizar a dose efetiva para um único paciente em termos farmacocinéticos. Também é importante descartar a possibilidade de não adesão ao tratamento farmacológico e a possível existência de efeitos colaterais intoleráveis e a existência de estressor psicossocial crônico e ativo. A presença de comorbidades clínicas pode estar associada ao surgimento do transtorno depressivo ou a falência terapêutica. Tais comorbidades incluem: carcinoma de pâncreas, tireoidopatias, doenças encefalovasculares, outras doenças metabólicas e endócrinas. Características ou subtipos do TDM precisam ser considerados (CASTELO; NUNES NETO; CARVALHO, 2015).

Vários modelos de estadiamento da DRT têm sido propostos. O modelo de Thase e Rush (conforme tabela 1) contempla cinco estágios de resistência, que vão do estágio I (não resposta a um antidepressivo inicialmente tentado) até o estágio V (não resposta a inibidores da monoaminoxidase e a eletroconvulsoterapia bilateral). Já o modelo de estadiamento do Massachusetts General Hospital atribui um escore específico de acordo com falhas a diferentes estratégias terapêuticas (conta com uso do antidepressivo, otimização de dose, potencialização e eletroconvulsoterapia) com duração de pelo menos 6 semanas (conforme tabela 2) (CASTELO; NUNES NETO; CARVALHO, 2015).

**Tabela 1: Modelo de estadiamento proposto por Thase e Rush**

Estágio I: Não resposta a, pelo menos um ensaio com antidepressivo (ex: ISRS)
Estágio II: Não resposta a, pelo menos dois ensaios clínicos com antidepressivos de classes distintas
Estágio III: estágio II somado a não resposta a um ensaio terapêutico adequado com ADT
Estágio IV: estágio III somado a não resposta a um ensaio clínico adequado com IMAO
Estágio V: estágio IV, mas não resposta a um curso de ECT bilateral

**Fonte:** Thase e Rush – adaptada.

**Tabela 2: Modelo de estadiamento do Massachusetts General Hospital**

Definição	Pontos
1. Não resposta a cada ensaio clínico adequado (pelo menos seis semanas com dose adequada) de um antidepressivo gera um escore geral de resistência	1 ponto por ensaio clínico
2. Otimização de dose, otimização da duração do tratamento e potencialização ou combinação de cada ensaio terapêutico aumentam o escore geral	0,5 pontos para cada estratégia de otimização ou potencialização
3. ECT	3 pontos

**Fonte:** Thase e Rush – adaptada.

### 2.2.1 Fatores de risco

Não existe uma razão para a depressão resistente ao tratamento. A depressão é um distúrbio heterogêneo, como refletido pelo seu tratamento heterogêneo e por taxas variáveis de não resposta (SHELTON et al., 2010), as quais podem ser devido a idade e sexo do paciente, como no caso dos pacientes idosos, que podem ser um pouco menos responsivos ao tratamento do que aqueles em meia idade (AL-HARBI, 2012).

Fatores mais relevantes à resistência ao tratamento antidepressivo incluem: história familiar de transtornos do humor, idade precoce de início dos sintomas, aspectos farmacogenéticos, presença de estressores psicossociais, prejuízo cognitivo primário ou secundário, comorbidades psiquiátricas ou clínicas não tratadas (como hipotireoidismo e anemia), e presença de sintomatologia psicótica incongruente com o humor (CASTELO; NUNES NETO; CARVALHO, 2015).

Indivíduos com menos relacionamento interpessoal ou recursos econômicos, status minoritário, menor qualidade de vida, suporte social pobre e depressão crônica também podem ser menos responsivos ao tratamento antidepressivo (THASE, 2011). No entanto, provavelmente, a resistência ao tratamento provém de uma combinação de fatores diferentes além dos já citados, como não permanecer com antidepressivos prescritos por tempo suficiente, isto é, por 6 a 12 semanas quando eles tiverem seu efeito completo; efeitos colaterais desagradáveis das drogas prescritas; interações medicamentosas, em especial antidepressivos e tratamentos médicos; o medicamento errado ou a dose errada para o indivíduo em questão; e distúrbios alimentares, álcool e outros transtornos por uso de substâncias, que tendem a agravar



a depressão ou pode ser o principal causa subjacente da depressão (THASE; RUSH, 1995; THASE, 2011).

Além disso, erros diagnósticos de depressão também levam à depressão resistente ao tratamento (CULPEPPER, 2010). Tais erros podem incluir falha em identificar o subtipo real de depressão, como atípicos, psicóticos, bipolares ou melancólicos depressão, que tem impacto na seleção do tratamento e resultado e pode exigir farmacoterapia concomitante, como psicoterapia antipsicótica ou de aumento (THASE; RUSH, 1995).

Pacientes com DRT utilizam mais recursos dos serviços psiquiátricos, são mais propensos a exigir internação e apresentam um custo anual significativamente alto. Deve-se ressaltar a pior qualidade de vida que estes indivíduos apresentam (CASTELO; NUNES NETO; CARVALHO, 2015).

Em resumo, os fatores relacionados à doença depressiva, características, variáveis de medicação e psicossociais às tensões contribuem coletivamente para o desenvolvimento de depressão resistente ao tratamento e estão associados a carga de doença considerável (BAUD, 2011).

## **2.3. Cetamina**

### **2.3.1. História do uso da cetamina e indicações clínicas**

A cetamina, 2-( $\sigma$ -clorofenil)-2-(metilamino)-cicloexanona, é uma arilciclo-alquilamina derivada da fenciclidina (PCP) com peso molecular de 238 daltons, sendo sintetizada pela indústria química para uso farmacêutico, a partir do brometo de ciclopentilo, o-clorobenzonitrilo e metilamina (SILVA et al., 2010). Historicamente, a cetamina foi patenteada em 1966 como anestésico por Parke-Davis (atual Pfizer), sendo denominada inicialmente de “ci-581”. Foi considerada uma alternativa mais segura à fenciclidina alucinógena. A droga foi utilizada pela primeira vez na guerra do Vietnã e induziu um estado dissociativo que foi útil no tratamento de soldados feridos, mantendo-os conscientes, mas cognitivamente separados da dor (TRUJILLO, 2011). Durante a década de 1970, os jovens começaram a usar a cetamina como droga. Ainda apresenta uso na medicina veterinária e como anestésico nos campos de batalha de países de baixa renda (HO; ZHANG, 2016).

### **2.3.2. Farmacologia básica**

A cetamina é um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Existe em duas formas isoméricas ópticas, S(+) cetamina e R(-) cetamina. No cérebro humano a S(+) cetamina liga-se ao local no receptor NMDA com maior afinidade que a forma

R(-) (HO; ZHANG, 2016). Ela é metabolizada pelos citocromos hepáticos CYP 3A4, 2B6 e 2C9 em desidronorcetamina e norcetamina, que podem ser detectados na urina (LI, 2010). Tem um alto efeito de primeira passagem e meia-vida curta, de aproximadamente 3 horas (LO; CUMMING, 1975).

A administração pode ser feita por via oral, intranasal, intramuscular e intravenosa. A intravenosa é preferível, visto que permite uma dose precisa e um ajuste de dose se ocorrer efeitos colaterais (CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH, 2014).

No que tange à farmacodinâmica, a cetamina alivia a dor através de receptores opioides e sua ação no sistema monoaminérgico é semelhante à da anfetamina ou da cocaína (SCHATZBERG, 2014). É uma droga passível de uso indevido em razão da sua ação dopaminérgica, opioide e efeitos estimulantes. Além disso, também possui como mecanismos farmacodinâmicos a prevenção do influxo de íons cálcio e alteração do funcionamento do sistema límbico (BERMAN, 2000).

#### **2.4. O uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento**

A cetamina, que atua antagonizando os receptores glutamatérgicos NMDA, originalmente usada como um agente anestésico, foi muito utilizada em humanos durante as décadas de 1960 e 1970, atualmente é empregado em larga escala na clínica veterinária e pediatria. Contudo, essa droga vem chamando a atenção da comunidade científica em virtude de estudos da última década (KRYSTAL; SANCORA; DUMAN, 2013).

Pesquisas que investigam o efeito antidepressivo da cetamina datam da década de 1990, mas foi em um estudo realizado por Berman e colaboradores (2000), que se observou a possibilidade de utilizar a cetamina em um ambiente clínico. Esse estudo usou uma dose de 0,5 mg/kg infundida por via intravenosa durante 40 minutos em um delineamento duplo-cego, randomizado, cruzado em nove pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) e um paciente com transtorno bipolar. Os resultados foram 6 pacientes tiveram uma redução de 50% na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) três dias após a cetamina, com um efeito global significativo documentado quatro horas após a infusão que aumentou nas 72 horas seguintes. A redução média dos escores da HAM-D na linha base foi de 13 pontos, e os sintomas centrais da depressão foram significativamente atenuados. Estes resultados revolucionaram a maneira como o tratamento da depressão era visto, no qual os efeitos dos antidepressivos clássicos eram demorados e pouco robustos (BLIER; BLIER, 2016).

Este efeito antidepressivo, rápido, duradouro, gerado por uma única administração de cetamina em um ensaio clínico impulsionou novas pesquisas que avaliam o sistema glutamatérgico no TDM e a elaboração de novas hipóteses sobre a fisiopatogenia da depressão (XAVIER, 2015).

Dunlop e colaboradores (2012) analisaram 11 estudos controlados, envolvendo 345 indivíduos, que examinaram a ação antidepressiva da cetamina intravenosa ou intranasal (com determinação de níveis plasmáticos) em pacientes com depressão resistente ao tratamento em condições bastante semelhantes. Enquanto o estudo cego é quase impossível de manter quando se usa cetamina, é importante enfatizar que o seu efeito terapêutico tem sido consistentemente documentado em pacientes resistentes ao tratamento (BLIER; BLIER, 2016).

Ela pode ser administrada por qualquer abordagem disponível: intravenosa, intramuscular, oral, sublingual, nasal, retal e mesmo subcutânea e epidural, em doses que dependem da via de administração e do efeito terapêutico desejado (PAI; HEINIG, 2007).

O *Food and Drug Administration (FDA)* dos Estados Unidos aprovou o uso do spray nasal *Spravato* (escetamina), em conjunto com um antidepressivo oral, para o tratamento da depressão em adultos que são resistentes ao tratamento (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2019).

A escetamina, o enantiômero S da cetamina, tem uma maior afinidade para o receptor NMDA do que os demais e foi desenvolvida como uma formulação intranasal para a terapia de DRT. Observou-se início rápido dos efeitos antidepressivo logo às 2 horas e 24 horas após a administração intranasal de dose única do medicamento. A melhora dos sintomas antidepressivos persistiu durante a fase de rótulo aberto, apesar da redução da dosagem, e por até 2 meses após a interrupção da escetamina. (DALY et al., 2018).

#### **2.4.1. Mecanismo de ação do efeito antidepressivo da cetamina**

A teoria mais bem estabelecida sugere que ao bloquear os receptores NMDA, o glutamato liga-se mais intensamente aos receptores AMPA. Esta ligação leva a um aumento da atividade da rota da *mammalian target of rapamycin* (mTOR) que: 1) aumenta a expressão de receptores AMPA no botão pós-sináptico, alterando a densidade de receptores NMDA/AMPA glutamatérgicos; 2) aumenta a concentração de botões sinápticos, pois a ativação da mTOR eleva os níveis de proteínas sinápticas como a sinapsina I, PSD95 e GluR1 (LI et al., 2010; KRYSTAL; SANCORA; DUMAN, 2013; NAUGHTON et al., 2014).

O glutamato (Glu) é liberado e, estando os receptores NMDA (NMDR<sub>Ar</sub>) bloqueados pela cetamina, o Glu liga-se aos receptores AMPA (AMPA<sub>Ar</sub>). Isto inibe a quinase que fosforila o fator de alongação eucariótico 2 (eEF2), retomando a atividade do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF). A ativação do BDNF ativa a quinase do receptor de tropomiosina B (Trk B), que inibe a atividade da quinase de glicogênio sintase 3 (GSK-3) e ativa a proteína quinase B (Akt) e as quinases relacionadas a sinalização extracelular (ERK). A ação da GSK-3, Akt e ERK ativam a *mammalian target of rapamycin* (mTOR) e assim podemos observar os efeitos antidepressivos e de remodelamento sináptico (XAVIER, 2015).

A respeito dos receptores NMDA, estes estão presentes em quase todas as células neuronais e fazem parte da família de receptores ionotrópicos glutamatérgicos, este receptor é composto por quatro subunidades que estão ancoradas no botão sináptico pela proteína de densidade pós-sináptica 95 (PSD95). Para sua ativação, além de necessitar da ligação do glutamato, o receptor NMDA necessita da ligação de uma molécula de glicina concomitantemente e de uma despolarização prévia da membrana. Esta despolarização libera um íon de magnésio que bloqueia o canal, permitindo assim a entrada de sódio e, em menor escala, cálcio para o interior da célula e a saída de potássio. A cetamina atua bloqueando o canal, sobre o mesmo sítio de ligação do íon de magnésio (MION; VILLEVIEILLE, 2013).

#### **2.4.2. Efeitos adversos**

Embora não seja desprovida de efeitos adversos, a cetamina é considerada um anestésico com um bom perfil de segurança. Sua principal desvantagem é a ocorrência de reações de emergência, incluindo sintomas psicomiméticos, como alucinações, pesadelos, tontura, delírio e sintomas do tipo vestibular, manifestados por náuseas, vômito e vertigem, que limita seu uso médico, mas não psiquiátrico (RASMUSSEN et al., 2014).

Em pacientes com transtornos do humor que participaram de diversos estudos clínicos, a cetamina usada por via intravenosa em doses subanestésicas e em baixas doses por outras vias foi segura e bem tolerada, e nenhum efeito colateral grave foi relatado. Além disso, dar cetamina em doses baixas a pacientes depressivos não tem efeitos negativos sobre a cognição, e alguns estudos mostraram até uma melhoria a esse respeito. Isso é importante porque os déficits cognitivos têm sido considerados nos últimos anos como um alvo potencial no tratamento da depressão (RYBAKOWSKI; PERMODA-OSIP; BARTKOWSKA-SNIATKOWSKA, 2016).

Zarate e colaboradores (2006), realizaram um estudo randomizado controlado comparando a cetamina e um placebo em pacientes com TDM resistente ao tratamento. Reações adversas, como distúrbios de percepção, confusão, euforia, aumento da pressão arterial, tontura e aumento da libido foram relatadas com mais frequência em indivíduos que receberam a cetamina do que no grupo placebo. Distúrbios do sistema digestivo, aumento da sede, dor de cabeça, gosto metálico e constipação também ocorreram com maior frequência entre os pacientes do que no grupo placebo. Dez por cento ou mais dos pacientes relataram boca seca, tontura ou desmaios, dificuldade para adormecer e flatulência apenas durante a infusão da droga. A cetamina não foi associada a nenhuma alteração hemodinâmica, respiratória ou laboratorial. A maioria destes efeitos secundários diminuiu em 80 minutos após a interrupção da administração intravenosa de cetamina. Euforia, desrealização ou despersonalização não persistiram por mais de 110 minutos (BLIER; BLIER, 2016).

O estudo de Wan e colaboradores de 2015 constatou que quase 30% dos pacientes tinham pressão arterial mais alta durante a infusão contínua, incluindo mais de 14% dos indivíduos tratados concomitantemente com agentes anti-depressivos. Nas primeiras quatro horas após a infusão, os efeitos adversos gerais mais comuns foram sonolência, tontura, má coordenação, visão embaçada e sentindo-se estranho ou irreal. A cetamina resultou em aumentos pequenos, mas significativos, nos sintomas psicomiméticos e dissociativos. Não houve casos de persistência desses sintomas (BLIER; BLIER, 2016).

Pesquisadores afirmaram que a cetamina não causa dependência (DIAMOND et al., 2014). Todavia, existe bioquímica e evidências comportamentais que sugerem o contrário. Uma dose subanestésica de cetamina está associada com ativação psicomotora, que, aplicando a teoria estimulante psicomotora de recompensa de drogas (WISE, 1988), aumenta o potencial aditivo da droga (TRUJILLO et al., 2011). Estudos em animais mostram que infusão aguda de cetamina produz elevação do humor imediato pelo aumento dos níveis de dopamina no córtex pré-frontal (TAN et al., 2012). Este efeito de recompensa aumenta a autoadministração de cetamina em animais (CARROLL; STOTZ, 1983; DE LUCA; BADIANI, 2011).

Sanacora e Schatzberg (2015) expressaram preocupações sobre o potencial de uso indevido de cetamina como antidepressivo devido ao seu efeito sobre o um receptor opióide. Xu e Lipsky (2015) acreditam que os efeitos da retirada de cetamina são subestimados porque não há escala objetiva para avaliar a retirada do medicamento. Cetamina não é adequada para administração oral por causa de sua alta taxa de metabolização de primeira passagem (SALVADORE; SINGH, 2013) e baixa biodisponibilidade (SINNER; GRAF, 2008). Além

disso, ela deve ser administrada em ambientes de base hospitalar, e o tratamento sob observação direta e bem regulada.

Dados de seguimento (até 6 meses) não encontraram evidência de abuso ou problemas psiquiátricos relacionados à exposição a uma dose única de cetamina. Também não há evidência de sensibilização em indivíduos que tiveram exposições múltiplas (PERRY et al., 2007). Estes dados sugerem que pode ser possível administrar a droga por um longo período de tempo de uma forma individualizada e cuidadosamente supervisionada para sustentar os efeitos antidepressivos (SALVADORE; SINGHT, 2013).

Os psiquiatras precisam estar conscientes de que administração crônica de cetamina tem diferentes efeitos no cérebro. Segundo Morgan, Muetzelfeldt e Curran (2010) foi registrado escores crescentes de depressão (aumento dos sintomas depressivos) entre frequentes usuários de cetamina ao longo de um período de 12 meses. Além disso, pacientes que demonstram resposta inicial fraca não responderá a infusões de cetamina (MURROUGH et al., 2013).

O efeito antidepressivo rápido após uma única infusão de cetamina não implica que sua infusão regular terá um efeito antidepressivo a longo prazo, muito menos que é seguro para uso a longo prazo (HO; ZHANG, 2016).

#### **2.4.3. Complicações sistêmicas**

A cetamina provoca uma ação simpaticomimética moderada devido aumento da liberação de dopamina e inibição da recaptção, resultando em hiperatividade cardiovascular refletida por taquicardia e hipertensão, aumento do fluxo sanguíneo cerebral, maiores taxas metabólicas cerebrais de oxigênio e glicose e elevação da pressão intracraniana e intraocular. Geralmente, esses sintomas são classificados como leves a moderados, exceto em pacientes com histórico de hipertensão, insuficiência cardíaca ou acidentes vasculares cerebrais (RYBAKOWSKI; PERMODA-OSIP; BARTKOWSKA-SNIATKOWSKA, 2016).

Portanto, deve-se considerar as seguintes condições como contraindicações relativas à administração de cetamina, tanto para anestesia quanto em doses subanestésicas: história de infarto do miocárdio nos últimos três meses, angina instável ou insuficiência cardíaca não controlada, doença vascular grave, distúrbios vasculares cerebrais, pressão intracraniana elevada, feocromocitoma ou lesão ocular penetrante (KRANASTER et al., 2011).

## 2.5. Perspectivas futuras

Cinco décadas de pesquisas sobre antidepressivos concentraram-se no sistema monoaminérgico e com o grande problema desses medicamentos necessitarem de semanas a meses para produzir efeitos terapêuticos completos, somado ao fato de serem eficazes em apenas uma fração pacientes deprimidos (ABDALLAH et al., 2015).

O bem replicado achado de efeitos antidepressivos rápidos após uma infusão única do antagonista do receptor de NMDA glutamato, cetamina, demonstrou que rápidos (em poucas horas) efeitos antidepressivos são possíveis e que visar o sistema glutamatérgico pode oferecer uma classe verdadeiramente nova de antidepressivos. Até hoje, uma riqueza de controle e estudos abertos demonstraram a eficácia e tolerabilidade de uma única infusão de cetamina no tratamento rápido de pacientes deprimidos severamente refratários. No entanto, considerando a responsabilidade de abuso da cetamina e a toxicidade conhecida após a ingestão diária de doses elevadas, sua administração continua sendo um procedimento de pesquisa com riscos potenciais (ABDALLAH et al., 2015).

Embora a grande maioria das pesquisas até o momento tenha se concentrado nos efeitos antidepressivos da cetamina, a evidência emergente também destaca a utilidade da droga em reduzir suicídio (PRICE et al., 2014) e no alívio dos sintomas de transtorno de estresse pós-traumático (FEDER et al., 2014). O uso da cetamina vem também sendo estudado como um tratamento para transtorno obsessivo-compulsivo (RODRIGUEZ et al., 2013) e dependência de cocaína (DAKWAR et al., 2014).

Com o avanço do estudo sobre a cetamina, torna-se possível a elucidação de mecanismos subjacentes à depressão, auxiliando a identificação de medicamentos que podem ser prescritos como antidepressivos para uma maior população de pacientes (AL-HARBI, 2012).

Com o advento de tais medicamentos de ação rápida, seja algum tipo de cetamina ou outros agentes agindo por meio de mecanismos semelhantes, os clínicos terão que ser vigilantes e educar os pacientes para que o uso pontual de uma estratégia de resgate não prejudique a manutenção assídua do tratamento de transtornos de humor (BLIER; BLIER, 2016).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Descrever o uso da cetamina e seus efeitos em pacientes com depressão resistente a tratamentos convencionais através da comparação dos escores na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, avaliando-os no início e no decorrer do tratamento.

#### **3.2. Objetivos específicos**

Descrever a melhora clínica dos pacientes através da diminuição do escore na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton.

Descrever a melhora clínica dos pacientes através da diminuição do escore relatado em cada sintoma presente na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton.

Correlacionar os efeitos antidepressivos da cetamina com fatores como: sexo, idade e severidade da depressão.



## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo descritivo, transversal de abordagem quantitativa para estudo dos efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento, sendo usada como forma de avaliação dos participantes a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) (Anexo 1).

### **4.2. Casuística**

O estudo foi realizado em pacientes com diagnóstico de episódio depressivo e resistentes ao tratamento na Pax Clínica Psiquiátrica – Instituto de Neurociências, situada em Goiânia – Goiás, dos períodos de agosto de 2019 a janeiro de 2020.

A amostra é de conveniência, todos que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram pesquisados e, portanto, não foi necessário um cálculo amostral. A população desta pesquisa é de 6 pessoas, sendo este número baseado na quantidade de pessoas atendidas na clínica que iniciaram o tratamento no período da pesquisa.

Os critérios de inclusão foram pacientes em atendimento e tratamento na instituição coparticipante, maiores de 18 anos, com diagnóstico de depressão resistente ao tratamento, que aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TLCE) e que possuíam prescrição da cetamina subcutânea (SC) a partir da data da coleta de dados. Os critérios de exclusão foram pacientes que já haviam iniciado o tratamento com a cetamina SC ou que se recusaram a assinar o TCLE.

O convite para participação para essa pesquisa foi realizado no ambulatório da clínica PAX pelos residentes de psiquiatria ou pelos próprios pesquisadores.

Os dados foram coletados por meio da aplicação da HAM-D em dois momentos distintos, antes do tratamento com a cetamina SC e após, no mínimo, duas aplicações do medicamento. Esse instrumento investiga como o paciente tem se sentido nos últimos sete dias, incluindo o dia da aplicação. Os sintomas são pontuados conforme intensidade do sintomas, de 0 a 2, 0 a 3 ou de 0 a 4.

Não se encontram na literatura pontos de corte determinados pelo autor da escala, aceitando-se, na prática clínica, escores acima de 25 pontos como característicos de pacientes

gravemente deprimidos; escores entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente deprimidos; e escores entre 7 e 17 pontos, pacientes com depressão leve (MORENO; MORENO, 1998).

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário de Anápolis (UniEVANGÉLICA) e aprovado com o número de parecer 3.552.645 (Anexo 2).

#### **4.3. Análise de dados**

O programa Microsoft® Excel 2007 foi utilizado para tabulação dos dados e a análise estatística foi realizada pelo programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®) for Windows®, versão 21.0. Para a realização da análise estatística descritiva foi adotado o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Foi utilizado como nível de significância o valor 5% ( $p < 0,05$ ) para todas as análises.

## 5. RESULTADOS

Esse estudo contou com a participação de seis pacientes, sendo cinco mulheres e um homem, com média de idade entre eles de 36 anos, com um desvio padrão de 17,064 anos.

A tabela 3 refere-se à análise do Escore Total da HAM-D. Dentre os pacientes analisados, 83,3% (5/6) apresentaram diminuição da pontuação nesse parâmetro, enquanto 16,7% (1/6) demonstraram piora devido ao aumento da pontuação. Antes do uso da cetamina, observava-se uma média de 24,17 (desvio padrão de 5,04) no escore total; ao aplicar a escala no curso do tratamento obteve-se 16,00 como média (desvio padrão de 4,47). A partir dessa comparação foi observada diferença estatisticamente significativa para o escore total, antes e no decorrer do tratamento com cetamina ( $p\text{-valor}=0,046$ ).

**Tabela 3:** Análise comparativa dos valores do Escore Total da HAM-D, antes e no decorrer do tratamento com cetamina.

Critérios avaliados	Antes		No decorrer		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Escore Total	24,17	5,04	16	4,47	0,046

A tabela 4 mostra que ocorreram diferenças estatisticamente significativas para quatro (4) variáveis avaliadas pela HAM-D, antes de iniciar e no decorrer do tratamento com cetamina, sendo elas: suicídio, sintomas somáticos em geral, variação diurna, despersonalização e desrealização. Sobre os sintomas de ideação suicida, 83,3% (5/6) dos pacientes relataram melhora e 16,7% (1/6) manteve o escore ( $p\text{-valor}=0,038$ ). Dentre os sintomas somáticos em geral, 66,7% (4/6) da amostra relatou melhora, enquanto 33,3% (2/6) manteve o escore relatado antes do tratamento ( $p\text{-valor}=0,046$ ). Quando questionados sobre variação diurna, 83,3% (5/6) relataram melhora e 16,7% (1/6) manteve o escore ( $p\text{-valor}=0,038$ ). Já sobre despersonalização e desrealização, 66,7% (4/6) relatou melhora e 33,3% (2/6) manteve ( $p\text{-valor}=0,046$ ).

**Tabela 4:** Variáveis avaliadas que apresentaram significância estatística no estudo.

Critérios avaliados	Antes		No decorrer		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Suicídio	2,67	1,21	1,33	1,21	0,038
Sintomas Somáticos em Geral	0,83	0,75	0,17	0,41	0,046
Variação Diurna	2,00	0,00	0,83	0,75	0,038
Despersonalização e Desrealização	1,00	0,63	0,33	0,52	0,046

Referente à análise comparativa de médias e desvios padrão obtidos antes de iniciar e no decorrer do tratamento com cetamina, para manifestações emocionais da depressão avaliadas pela HAM-D, os estudos estatísticos demonstraram que o tratamento não havia produzido ainda alterações significativas desses valores. Quando questionados acerca do humor deprimido, 16,7% (1/6) apresentaram melhora e 83,3% (5/6) mantiveram o escore relatado antes das aplicações ( $p\text{-valor}=0,317$ ). Sobre sentimento de culpa, 33,3% (2/6) apresentaram melhora e 66,7% (4/6) mantiveram a resposta ( $p\text{-valor}=0,157$ ). A respeito da ansiedade psíquica, 50% (3/6) apresentaram melhora, 16,7% (1/6) mantiveram o escore e 33,3% (2/6) pioraram ( $p\text{-valor}=0,890$ ). Quanto à ansiedade somática, 83,3% (5/6) apresentaram melhora e apenas 16,7% (1/6) relataram piora ( $p\text{-valor}=0,084$ ). Sobre a consciência da doença, 100% (6/6) mantiveram o mesmo escore ( $p\text{-valor}=1,000$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5:** Análise de manifestações emocionais da depressão, antes de iniciar e no decorrer do tratamento com cetamina.

Critérios avaliados	Antes		No decorrer		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Humor deprimido	2,33	1,21	1,83	1,47	0,317
Sentimentos de Culpa	2,00	0,00	1,67	0,52	0,157
Ansiedade Psíquica	2,00	0,89	2,00	0,89	0,890
Ansiedade Somática	1,50	1,04	0,50	0,83	0,084
Consciência da Doença	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000

Quanto à análise comparativa de médias e desvios padrão obtidos antes e no decorrer do tratamento para manifestações somáticas da depressão avaliadas pela HAM-D, observou-se: 50% (3/6) relataram melhora, 16,7% (1/6) mantiveram e 33,3% (2/6) pioraram o escore para insônia inicial ( $p\text{-valor}=0,783$ ); na insônia intermediária 50% (3/6) tiveram melhora, 16,7% (1/6) mantiveram e 33,3% (2/6) pioraram ( $p\text{-valor}=0,783$ ); já para insônia tardia, 50% (3/6) relataram melhora e 50% (3/6) pioraram ( $p\text{-valor}=0,739$ ); 33,3% (2/6) apresentaram melhora, 50% (3/6) mantiveram e 16,7% (1/6) relataram piora dos sintomas somáticos gastrointestinais ( $p\text{-valor}=0,564$ ); para os sintomas genitais, 50% (3/6) relataram melhora, 33,3% (2/6) mantiveram e 16,7% (1/6) pioraram o escore ( $p\text{-valor}=0,317$ ); quanto à perda de peso, 50% (3/6) dos pacientes relataram melhora e 50% (3/6) mantiveram o escore relatado antes das aplicações ( $p\text{-valor}=1,000$ ). Dessa forma, não houve possibilidade de

analisar estatisticamente a eficácia clínica da terapêutica para essas queixas, uma vez que a amostra não tem representatividade estatística ( $p > 0,05$ ) (Tabela 6).

**Tabela 6:** Análise de manifestações somáticas da depressão, antes de iniciar e no decorrer do tratamento com cetamina.

Critérios avaliados	Antes		No decorrer		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Insônia Inicial	0,83	0,98	0,67	0,82	0,783
Insônia Intermediária	0,83	0,98	0,67	0,82	0,783
Insônia Tardia	0,50	0,55	0,67	0,82	0,739
Sintomas Somáticos Gastrointestinais	0,67	1,03	0,50	0,55	0,564
Sintomas Genitais	1,17	0,75	0,83	0,75	0,317
Perda de Peso	0,50	0,54	0,00	0,00	1,000

Na tabela 7, observa-se a comparação de médias e desvios padrão obtidos antes e no decorrer do tratamento para manifestações cognitivas e psiquiátricas da depressão avaliadas pela HAM-D. Ao analisar os sintomas relacionados a trabalho e atividade, 50% (3/6) relataram melhora, 33,3% (2/6) mantiveram e 16,7% (1/6) relataram piora. Na percepção de retardo pelo examinador, 16,7% (1/6) apresentaram melhora, 66,7% (4/6) mantiveram e em outros 16,7% (1/6) percebeu-se piora. Sobre agitação, 83,3% (5/6) dos pacientes mantiveram o escore e 16,7% (1/6) apresentaram melhora. Quando questionados sobre hipocondria, 33,3% (2/6) relataram melhora, 50% (3/6) mantiveram e 16,7% (1/6) relataram piora. Para os sintomas paranoides, 33,3% (2/6) relataram melhora, 50% (3/6) mantiveram e 16,7% (1/6) pioraram. E sobre sintomas obsessivos e compulsivos, apenas 16,7% (1/6) relataram melhora, enquanto 83,3% (5/6) dos pacientes mantiveram o escore. Por conseguinte, não foi possível analisar estatisticamente a eficácia clínica da terapêutica para essas queixas, uma vez que a amostra não tem representatividade estatística ( $p > 0,05$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7:** Análise de manifestações cognitivas e psiquiátricas da depressão, antes de iniciar e no decorrer do tratamento com cetamina.

Critérios avaliados	Antes		No decorrer		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Trabalhos e Atividades	2,17	0,41	1,50	1,05	0,194
Retardo	0,83	0,75	0,83	0,75	1,000
Agitação	0,50	0,84	0,33	0,82	0,317
Hipocondria	0,83	0,98	0,67	1,03	0,785
Sintomas Paranoides	0,33	0,52	0,17	0,41	0,564
Sintomas Obsessivos e Compulsivos	0,67	1,03	0,50	0,84	0,317

No que tange à classificação da depressão quanto a sua gravidade (grave, moderada, leve), observou-se, ao comparar o Escore Total de cada paciente, obtido pela aplicação da HAM-D antes de iniciar e no decorrer do tratamento com cetamina, que 16,7% (1/6) evoluíram de depressão grave para moderada, 33,3% (2/6) de grave para leve, outros 33,3% (2/6) de moderada para leve, enquanto que os demais 16,7% (1/6) passaram de depressão leve para depressão moderada (Tabela 8).

**Tabela 8:** Classificação da depressão dos pacientes avaliada de acordo com o Escore Total da HAM-D.

Paciente avaliado	Antes		No decorrer	
	Escore	Classificação	Escore	Classificação
P1	24	Moderada	12	Leve
P2	27	Grave	11	Leve
P3	22	Moderada	15	Leve
P4	25	Grave	16	Leve
P5	16	Leve	19	Moderada
P6	31	Grave	23	Moderada

Levando-se em consideração os critérios avaliados nesse estudo, por meio do instrumento metodológico utilizado, em 80,95% (17/21) constatou-se que não houve alteração estatisticamente relevante entre as médias das variáveis analisadas antes e depois das aplicações de cetamina.

## 6. DISCUSSÃO

Este estudo procurou descrever o uso da cetamina e seus efeitos em pacientes com depressão resistente a tratamentos convencionais, através da comparação dos escores na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton avaliando-os no início e no decorrer do tratamento.

A redução no escore total da HAM-D sugere uma melhora geral nos sintomas depressivos, que apoiam o efeito antidepressivo da cetamina, indo de encontro com os resultados de outras pesquisas. Na revisão de Maeng e Zarate (2007) foi notada uma melhora significativa na avaliação da HAM-D de 21 itens com a cetamina em relação ao placebo em todos os momentos, de 110 minutos até 7 dias. Os autores mostraram que os sintomas individuais da HAM-D, humor deprimido, culpa, trabalho e interesses, ansiedade psíquica, suicídio, insônia, sintomas somáticos gerais, sintomas genitais e a hipocondria melhoraram significativamente com a cetamina. Achados observados em outro estudo também demonstraram uma melhora significativa em termos de depressão, ansiedade e gravidade da doença após uma hora da aplicação do medicamento em comparação aos resultados basais (MANDAL; SINHA; GOYAL, 2019).

A eficácia da cetamina, definida por uma diferença significativa no escore de gravidade da depressão antes e após o tratamento, avaliada por escalas validadas de classificação da depressão, mostram resultados a favor da cetamina em relação ao placebo, de 40 minutos até 6 semanas (CORRIGER; PICKERING, 2019). No entanto, nem todos os pacientes respondem à cetamina e a duração do efeito antidepressivo é variável entre os indivíduos (SINGH et al., 2017).

Os resultados de diversos estudos apontam que alguns pacientes podem se beneficiar de infusões seriadas de cetamina, mesmo que não tenham tido uma resposta acentuada ao primeiro tratamento (BLIER; BLIER, 2016). Ao analisar pacientes com depressão resistente ao tratamento e a resposta ao tratamento com cetamina, com uma única ou repetidas doses, Phillips e colaboradores (2019) concluíram que infusões repetidas de cetamina têm efeitos antidepressivos cumulativos e sustentados e que a redução nos sintomas depressivos foi mantida entre os que responderam através de infusões realizadas uma vez por semana.

A maioria dos estudos com a cetamina para depressão resistente ao tratamento administraram o medicamento como uma infusão intravenosa de 0,5 mg / kg durante 30-40 min (LAPIDUS et al., 2014). O estudo de Loo e colaboradores (2016) comparou, em um grupo controlado por placebo, a administração de cetamina nas vias intravenosa (IV), intramuscular

(IM) e subcutânea (SC) e concluiu que a injeção de cetamina por SC pareceu ser a mais vantajosa das três vias de tratamento estudadas. Os resultados foram que as vias SC e IM tiveram menos efeitos psicomiméticos quando comparadas com a IV. A via SC também apresentou menor risco de efeitos cardiovasculares, além de ser a mais simples de administrar.

O suicídio constitui um grave problema para a saúde pública e está entre as dez principais causas de morte na população mundial em todas as faixas etárias (VASCONCELOS-RAPOSO et al., 2016). Dessa forma, a diminuição da pontuação observada nesse item é uma grande conquista. Price e colaboradores (2009) publicaram a primeira análise em um estudo com 26 pacientes com depressão resistente ao tratamento que receberam cetamina por via intravenosa, utilizando o item suicida da Escala de Classificação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). Observou-se que uma única dose subanestésica de cetamina foi associada a uma redução significativa de pensamentos suicidas em 24 horas, demonstrada pela redução dos escores da MADRS. Além disso, uma subamostra desses pacientes (n = 9) recebeu doses repetidas de cetamina ao longo de 12 dias, e as reduções dos valores d MADRS foram mantidas.

Em uma pesquisa foi avaliado o metabolismo regional da glicose cerebral em três áreas de interesse em relação aos pensamentos suicidas: a amígdala, o córtex infra-límbico (área de Brodmann 25) e o cíngulo anterior subgenual. Os pensamentos suicidas basais foram associados ao metabolismo cerebral regional da glicose no córtex infra-límbico, enquanto o humor basal não estava associado ao metabolismo nessa área. Além disso, reduções nos pensamentos suicidas, mas não na depressão, foram associadas à redução do metabolismo no córtex infra-límbico. Portanto, é possível que regiões do cérebro, como o córtex infra-límbico, estejam associadas à presença e alterações nos pensamentos suicidas, mas não no humor, o que forneceria mais evidências dos efeitos anti suicidas específicos da cetamina (BALLARD; PRICE, 2016).

O estudo de Phillips e colaboradores (2020) analisou o uso de infusões únicas e repetidas de cetamina para redução de ideação suicida em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Os resultados foram de redução das ideações suicidas em ambas as situações, de infusão única e repetida, com efeitos cumulativos observados com infusões repetidas três vezes por semana e manutenção dos efeitos da cetamina com infusões uma vez por semana. Os achados sugeriram que os efeitos da cetamina na ideação suicida e na depressão são parcialmente independentes, apoiado no fato de que 60% da variação na mudança geral de ideação suicida não foi explicada pela mudança nos sintomas depressivos. Percebeu-se ainda que vários indivíduos que não cumpriram os critérios de resposta antidepressiva com cetamina



ainda experimentaram um alívio dos sintomas de ideação suicida com infusões repetidas. Essa independência parcial sugere o uso potencial da cetamina como tratamento para ideação suicida fora do contexto da depressão resistente ao tratamento.

No que tange aos sintomas somáticos gerais, Zarate e seus colaboradores (2006) relataram que houve uma melhora nos pacientes que receberam a cetamina em detrimento àqueles que receberam o placebo. Pacientes que receberam o placebo, também apresentaram sintomas somáticos gastrointestinais com maior frequência, sendo que esses sintomas cessaram dentro de 80 minutos após a infusão. A melhora observada nos efeitos somáticos neste estudo apresenta congruência com a literatura. Fatores como alteração emocional e estresse estão intimamente relacionados a sintomas gastrointestinais, sendo que o restauro desse quadro auxilia no prognóstico do paciente.

O Transtorno de Despersonalização/Desrealização (DP/DR) é um distúrbio do processamento da emoção. O indivíduo portador desse transtorno se sente desconectado de seus próprios sentidos e acontecimentos que o envolvem, como se estivesse observando externamente ao ambiente e pessoas que o cercam (SILVA et al., 2016). A cetamina quando utilizada em baixas doses é associada a sensações de alucinações, relaxamento e despersonalização/desrealização (GUERREIRO et al., 2011). Um estudo distinto demonstrou que inúmeros indivíduos utilizam a cetamina de forma recreacional e em baixas doses, causam efeitos como: perda da realidade, despersonalização, perda da atenção, elevação do humor, euforia, sensações eróticas e outros (PONCE; FUKUSHIMA, 2017).

Phillips e colaboradores (2019) perceberam que a resposta antidepressiva inicial dos participantes à cetamina tenha sido associada à experiência dissociativa, mas a dissociação diminuiu com infusões repetidas, apesar do aumento dos benefícios terapêuticos. Isso sugere que os efeitos colaterais dissociativos não representam inteiramente a eficácia antidepressiva da cetamina, e são necessárias pesquisas adicionais para elucidar ainda mais a relação entre essas variáveis e para esclarecer os mecanismos subjacentes aos efeitos antidepressivos da cetamina (PHILLIPS et al., 2019). No presente estudo notou-se que o uso da cetamina foi benéfico na melhora dos sintomas de despersonalização/desrealização a longo prazo com aplicações repetidas. Entretanto, a avaliação deste sintoma como um possível efeito adverso da cetamina seria melhor descrito nos resultados imediatos das aplicações, situação não avaliada neste estudo.

A variação diurna dos sintomas depressivos parece fazer parte do núcleo da depressão e é tipicamente experimentada como variação positiva do humor (o humor é pior ao acordar e melhor à noite) (WIRZ-JUSTICE, 2008; MURRAY, 2007). Sabe-se que anormalidades nos ritmos circadianos podem levar, além de distúrbios do sono, a intensa variação de humor (BELLET et al., 2011) e que existe uma bi-direcionalidade em relação à depressão, uma vez que não são apenas as alterações no ritmo que originam a doença, podendo ser os desequilíbrios nos mecanismos fisiopatológicos os causadores de alterações dos ritmos circadianos (OLIVEIRA, 2018). A variabilidade do humor, ou a propensão a produzir mudanças de humor, parece ser a característica que mais prediz a capacidade de responder ao tratamento (WIRZ-JUSTICE, 2008).

Pesquisas mostraram que os ritmos circadianos retornam ao normal à medida que os sintomas da depressão remetem. Vários estudos demonstraram que a cetamina melhorou o sono REM (movimentos rápidos dos olhos) e aumentou significativamente os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína sináptica correlacionada fortemente com a atividade de ondas lentas (SWA), melhorando então a plasticidade sináptica mediada pelo BDNF e os sintomas depressivos (ZHUO et al., 2019).

Dentro desse contexto, Duncan e colaboradores (2017) realizaram um estudo que demonstrou associação entre os efeitos antidepressivos clínicos da cetamina com a redução da vigília e indução de alterações no sistema circadiano, sugerindo que os efeitos terapêuticos estão diretamente relacionados ao fortalecimento do sistema circadiano. Nesse sentido, as literaturas referidas amparam e apresentam congruência com os resultados observados nesse estudo, no qual houve a melhora nos sintomas relacionados à variação diurna do humor.

Apesar do presente estudo não ter evidenciado melhora nos demais sintomas presentes na HAM-D, como humor deprimido, sentimentos de culpa, ansiedade psíquica e somática, insônia, trabalhos e atividades, retardo, agitação, sintomas somáticos gastrointestinais e genitais, hipocondria, perda de peso, consciência da doença, sintomas paranóides e sintomas obsessivos e compulsivos, outros estudos evidenciaram melhora em alguns destes citados.

Diversos trabalhos concluem a influência positiva do uso de cetamina na ansiedade, porém o presente estudo não encontrou resultados significativos relacionados a este sintoma. Irwin e colaboradores (2013) realizaram um ensaio clínico com 14 indivíduos, utilizando a cetamina (0.5 mg/kg) como intervenção farmacológica para o tratamento de depressão durante

28 dias. Pesquisadores notaram que os pacientes que concluíram a pesquisa apresentaram melhora significativa nos sintomas depressivos e nos sintomas de ansiedade.

Taylor e colaboradores (2018) realizaram um estudo cruzado, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em 18 adultos com Transtorno de Ansiedade Social e compararam os efeitos entre cetamina IV (0,5 mg / kg ao longo de 40 min) e placebo sobre sintomas de fobia social, fornecendo evidências de que a cetamina pode ser eficaz na redução da ansiedade. A conclusão do estudo foi de que a cetamina resultou em uma redução significativamente maior na ansiedade em relação ao placebo no Escore de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS).

No que diz respeito à ansiedade somática (sintomas físicos), o estudo demonstrou efeito auspicioso com o uso da cetamina. No entanto, em relação à ansiedade psíquica (sintomas de humor ansioso), a melhora não foi tão expressiva, uma vez que alguns apresentaram melhora enquanto outros relataram piora ou permanência do sintoma.

Esperava-se algum benefício em relação à insônia, visto à importante associação existente, e já citada, entre a cetamina e o ciclo circadiano, todavia, ela não foi observada. O estudo de Liu e colaboradores (2020) analisou a influência da insônia basal na eficácia antidepressiva de administrações repetidas da cetamina IV para depressão unipolar e bipolar. As conclusões foram que os pacientes que tiveram uma maior redução de insônia após a primeira infusão alcançaram melhora em seus sintomas depressivos um dia após a última infusão e também os pacientes com alta insônia eram mais prováveis de obter resposta e remissão dos sintomas depressivos que aqueles com baixa insônia. Isso mostra que as características deste sintoma nos pacientes influenciam nos resultados, fato que pode estar relacionado com a falta de resultados significativos no presente estudo.

Ajub e Lacerda (2018) realizaram uma série de casos cujo objetivo era avaliar a eficácia da cetamina no tratamento da depressão com características psicóticas. Um dos pacientes tratados apresentava transtorno depressivo maior grave com sintomas psicóticos. Poucos minutos após a administração subcutânea de cetamina (0,5 mg / kg), o paciente apresentou intensos sintomas dissociativos, que desapareceram 2 h depois. Vinte e quatro horas após a administração, todos os sintomas psicóticos e depressivos haviam desaparecido.

Quanto às limitações do estudo, o pequeno número de participantes, a falta de randomização quanto aos demais diagnósticos de transtornos mentais e tratamentos anteriores

ou concomitantes, além da não avaliação dos efeitos imediatos da cetamina após a aplicação foram os fatores encontrados.

Como o tratamento com a cetamina para fins antidepressivos é bastante pioneiro e inovador, torna-se financeiramente dispendioso para o paciente, visto que é financiado pelo próprio, a amostra limitou-se a um pequeno número. A avaliação dos efeitos imediatos após as aplicações de cetamina mostrou-se inviável, tanto devido ao estado do paciente e disposição para responder as questões, quanto ao tempo de espera necessário para início dos efeitos do medicamento, causando a saída do ambiente hospitalar pelo paciente antes do tempo ideal para a avaliação.

## 7. CONCLUSÃO

O presente estudo abordou o uso da cetamina e seus efeitos em pacientes com depressão resistente a tratamentos convencionais através da comparação dos escores da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, avaliando-os no início e no decorrer do tratamento.

Constatou-se que a cetamina proporcionou melhora significativa em importantes sintomas depressivos, como a variação diurna do humor, a despersonalização e desrealização, os sintomas somáticos em geral e a ideação suicida; além de uma considerável diminuição no escore total na HAM-D, representando uma melhora clínica da depressão nesses pacientes. Esses resultados são bastante expressivos e promissores frente a uma patologia responsável por gerar inúmeras incapacidades ao paciente, ainda de difícil manejo e enfrentamento.

A depressão resistente ao tratamento é uma doença crônica e são necessários estudos com maior duração para caracterizar completamente se os benefícios clínicos da cetamina são mantidos e, se houver, se eles podem ser sustentados apesar das reduções na frequência de dosagem durante o tratamento crônico.

Nesse sentido, as autoras pretendem dar prosseguimento à pesquisa, o que possibilitará maiores evidências estatísticas e subsídio para oferecer uma nova janela à biologia da depressão, de modo a desvendar novos alvos terapêuticos para alcançar o alívio rápido dos sintomas depressivos, especialmente àqueles que sofrem e são refratários aos tratamentos convencionais.

## 8. REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, C. G., et al. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. **Annual review of medicine**, v. 66, p. 509-523, 2015.
- AJUB, E.; LACERDA, A. L. T. Efficacy of esketamine in the treatment of depression with psychotic features: a case series. **Biological Psychiatry**, v. 83, n. 1, p. e15-e16, 2018.
- AL-HARBI, K. S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. **Patient preference and adherence**, v. 6, p. 369-388, 2012.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5 – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ANDERSON, I. M.; HADDAD, P. M.; SCOTT, J. Bipolar disorder. **BMJ**, v. 345, 2012.
- BALLARD, E. D., et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety. **Journal of psychiatric research**, v. 58, p. 161-166, 2014.
- BALLARD, E. D., et al. Neural correlates of suicidal ideation and its reduction in depression. **The international journal of neuropsychopharmacology**. v. 18, n. 1, p. pyu069, 2014.
- BALLARD, E. D.; PRICE, R.B. Ketamine and Suicide Risk. In: Mathew SJ, JR Zarate CA. **Ketamine for treatment-resistant depression: The First Decade of Progress**. Bethesda: Adis, Cap. 4, p. 43-56, 2016.
- BAUD, P. Risk factors and psychosocial disability of treatment-resistant depression. **Revue medicale suisse**, v. 7, n. 309, p. 1802-1805, 2011.
- BELLET, M. M., et al. Ketamine influences CLOCK: BMAL1 function leading to altered circadian gene expression. **PLOS One**. v. 6, n. 8, p. e23982, 2011.
- BECKING, K., et al. Disturbances in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immunological Activity Differentiating between Unipolar and Bipolar Depressive Episodes. **PLOS ONE**, v. 10, n. 7, 2015.
- BERMAN, R. M., et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. **Biological psychiatry**, v. 47, n. 4, p. 351-354, 2000.
- BLIER, P.; BLIER, J. Ketamine: clinical studies in treatment-resistant depressive disorders. In: MATHEW, S. J.; JR ZARATE, C. A. **Ketamine for treatment-resistant depression**. Adis, Cap. 3, p. 31-43, 2016.
- BRENNER, R., et al. Primary prevention in psychiatry—adult populations. **Ann Clin Psychiatry**, v. 22, n. 4, p. 239-48, 2010.
- CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. **Intravenous Ketamine for the Treatment of Mental Health Disorders: A Review of Clinical Effectiveness and Guideline**. Ottawa, 2014.
- CARROLL, M. E.; STOTZ, D. C. Oral d-amphetamine and ketamine self-administration by rhesus monkeys: effects of food deprivation. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 227, n. 1, p. 28-34, 1983.

- CASTELO, M. S.; NUNES NETO, P. R.; CARVALHO, A. F. Depressão resistente ao tratamento. In: CARVALHO, A. F.; NARDI, A. E.; QUEVEDO, J. **Transtornos psiquiátricos resistentes ao tratamento: diagnóstico e manejo** [recurso eletrônico]. Porto Alegre: Artmed, cap. 2, p. 19-37, 2015.
- CHENIAUX, E. Psicopatologia e diagnóstico da depressão. In: QUEVEDO, J.; NARDI, A. E.; DA SILVA, A.G. **Depressão: Teoria e Clínica**. Artmed Editora, 2018.
- CORRIGER, A.; PICKERING, G. Ketamine and depression: a narrative review. **Drug Design, Development and Therapy**. v. 13, p- 3051-3067, 2019.
- CREMESP: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. **Consulta nº 167.761/2013**. São Paulo (SP); 2014.
- CULPEPPER, L. Why do you need to move beyond first-line therapy for major depression?. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 71, p. 4-9, 2010.
- DAKWAR, E., et al. The effects of subanesthetic ketamine infusions on motivation to quit and cue-induced craving in cocaine-dependent research volunteers. **Biological psychiatry**, v. 76, n. 1, p. 40-46, 2014.
- DALY, E. J., et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. **JAMA psychiatry**, v. 75, n. 2, p. 139-148, 2018.
- DE LUCA, M. T.; BADIANI, A. Ketamine self-administration in the rat: evidence for a critical role of setting. **Psychopharmacology**, v. 214, n. 2, p. 549-556, 2011.
- DIAMOND, P. R., et al. Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. **Journal of psychopharmacology**, v. 28, n. 6, p. 536-544, 2014.
- DUNLOP, B. W. et al., A meta-analysis of factors impacting detection of antidepressant efficacy in clinical trials: the importance of academic sites. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 13, p. 2830, 2012.
- FEDER, A., et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. **JAMA psychiatry**, v. 71, n. 6, p. 681-688, 2014.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. Press Announcements, 2019.
- GUERREIRO, D. F., et al. CLUB DRUGS, Um novo perfil de abuso de substâncias em adolescentes e jovens adultos. **Acta Med Port**. v. 24, n. 5, p. 739-756, 2011.
- HO, R. C. M.; ZHANG, M. W. Ketamine as a rapid antidepressant: the debate and implications. **BJPsych Advances**, v. 22, n. 4, p. 222-233, 2016.
- IRWIN, S. A., et al. Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: a 28-day open-label proof-of-concept trial. **Journal of Palliative Medicine**, v. 16, n. 8, p. 958-965, 2013.
- JR DUNCAN, W. C., et al. Motor-Activity Markers of Circadian Timekeeping Are Related to Ketamine's Rapid Antidepressant Properties. **Biological Psychiatry**. v. 82, n. 5, p. 361-369, 2017.

- JURUENA, M. F., et al. Early life stress in depressive patients: role of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. **Current pharmaceutical design**, v. 21, n. 11, p. 1369-1378, 2015.
- JURUENA, M. F.; CLEARE, A. J. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 29, p. s19-s26, 2007.
- KESSLER, R. C., et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **Jama**, v. 289, n. 23, p. 3095-3105, 2003.
- KONRAD, N. L et al. Transtorno depressivo. In: MELEIRO, A. M. A. S. **Psiquiatria: estudos fundamentais** [recurso eletrônico]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 17, p. 198-200, 2018.
- KRANASTER, L., et al. Clinically favourable effects of ketamine as an anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective study. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 261, n. 8, p. 575-582, 2011.
- KRYSTAL, J. H.; SANCORA, G.; DUMAN, R. S. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. **Biological Psychiatry**, v. 73, p. 1133-1141, 2013.
- LAM, R. W. **Depression**. 3.ed. Oxford, Oxford University Press, 2012.
- LAPIDUS, K. A., et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. **Biological Psychiatry**. v. 76, n. 12, p. 979-976, 2014.
- LI, N., et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. **Science**, v. 329, n. 5994, p. 959-964, 2010.
- LIU, W., et al. Baseline insomnia as a predictor of antidepressant efficacy to repeated intravenous ketamine for unipolar and bipolar depression: A preliminary study. **Journal of Affective Disorders**. v. 271, p. 1-8, 2020.
- LO, J. N.; CUMMING, J. F. Interaction between sedative premedicants and ketamine in man in isolated perfused rat livers. **Anesthesiology**, v. 43, n. 3, p. 307-312, 1975.
- LOO, C. K., et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. **Acta Psychiatrica Scandinavica**. v. 134, n. 1, p. 48-56, 2016.
- LUCASSEN, P. J., et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. **European Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 1, p. 1-17, 2010.
- MAENG, S.; ZARATE JR, C. A. The role of glutamate in mood disorders: Results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. **Current Psychiatry Reports**. v. 9, n. 6, p. 467-474, 2007.
- MANDAL, S.; SINHA, V. K.; GOYAL, N. Efficacy of ketamine therapy in the treatment of depression. **Indian Journal of Psychiatry**. v. 61, n. 5, p. 480-485, 2019.
- MATHEWS, D. C.; ZARATE JR, C. A. Current status of ketamine and related compounds for depression. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 74, n. 5, p. 516-517, 2013.
- MENEZES, I. C.; JURUENA, M. F. Diagnóstico de depressões unipolares e bipolares e seus especificadores. **Medicina (Ribeirão Preto, Online.)**, v. 50, n. Supl 1, p. 64-71, 2017.



- MION, G.; VILLEVIEILLE, T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 19, n. 6, p. 370-380, 2013.
- MITCHELL, P. B., et al. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. **Bipolar Disorders**, v. 10, p. 144-152, 2008.
- MORENO, R. A.; MORENO, D. H. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). **Revista de Psiquiatria Clínica**. v. 25, p. 262-272, 1998.
- MORGAN, C. J. A.; CURRAN, H. V. Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. **Psychopharmacology**, v. 188, n. 4, p. 408-424, 2006.
- MORGAN, C. J. A.; MUETZELFELDT, L.; CURRAN, H. V. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. **Addiction**, v. 105, n. 1, p. 121-133, 2010.
- MURROUGH, J. W., et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. **Biological psychiatry**, v. 74, n. 4, p. 250-256, 2013.
- NAUGHTON, M., et al. A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. **Journal of affective disorders**, v. 156, p. 24-35, 2014.
- NEMEROFF, C. B. Prevalence and management of treatment-resistant depression. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 68, n. 8, p. 17, 2007.
- OLIVEIRA, C. F. V. **Alterações do ritmo circadiano e a depressão: causa ou efeito**. 2018. 65 f. Relatório de estágios extracurriculares e Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2018.
- PAI, A.; HEINING, M. Ketamine. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 7, n. 2, p. 59-63, 2007.
- PAPAKOSTAS, G. I.; HOMBERGER, C. H.; FAVA, M. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. **Journal of psychopharmacology**, v. 22, n. 8, p. 843-848, 2008.
- PERRY, E. B., et al. Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. **Psychopharmacology**, v. 192, n. 2, p. 253-260, 2007.
- PHILLIPS, J. L., et al. Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. **The American Journal of Psychiatry**. v. 176, n. 5, p. 401-409, 2019.
- PHILLIPS, J. L., et al. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. **American College of Neuropsychopharmacology**. v. 45, n. 4, p. 606-612, 2020.
- PICCOLOTO, N., et al. Curso e prognóstico da depressão: Revisão comparative entre os transtornos de humor. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 27, p. 93-103, 2000.
- PONCE, F.; FUKUSHIMA, A. R. Aspectos farmacológicos e toxicológicos da cetamina: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, v. 6, n. 2, p. 210-227, 2017.

- PRICE, R. B., et al. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. **Biological Psychiatry**, v. 66, n. 5, p. 522-526, 2009.
- PRICE, R. B., et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: A randomized controlled trial in treatment-resistant depression. **Depression and anxiety**, v. 31, n. 4, p. 335-343, 2014.
- RASMUSSEN, K. G., et al. A randomized comparison of ketamine versus methohexital anesthesia in electroconvulsive therapy. **Psychiatry research**, v. 215, n. 2, p. 362-365, 2014.
- RODRIGUEZ, C. I., et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 12, p. 2475, 2013.
- RYBAKOWSKI, J.; PERMODA-OSIP, A.; BARTKOWSKA-SNIATKOWSKA, A. Ketamine: its safety, tolerability, and impact on neurocognition. In: MATHEW, S. J.; JR ZARATE, C. A. **Ketamine for treatment-resistant depression**. Adis, cap. 5, p. 57-71, 2016.
- SAHAY, A.; HEN, R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. **Nature neuroscience**, v. 10, n. 9, p. 1110, 2007.
- SALVADORE, G.; SINGH, J. B. Ketamine as a fast acting antidepressant: current knowledge and open questions. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 19, n. 6, p. 428-436, 2013.
- SANACORA, G.; SCHATZBERG, A.F. Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders? **Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 2, p. 259, 2015.
- SANACORA, G.; TRECCANI, G.; POPOLI, M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 1, p. 63-77, 2012.
- SCHATZBERG, A. F. A word to the wise about ketamine. **American Journal of Psychiatry**, v. 171, n. 3, p. 262-264, 2014.
- SHELTON, R. C., et al. Therapeutic options for treatment-resistant depression. **CNS drugs**, v. 24, n. 2, p. 131-161, 2010.
- SILVA, F. C. C., et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. **Rev. Neuroci.**, v.18, n. 2, p. 227-37, 2010.
- SILVA, F. V., et al. Rastreamento do Transtorno de Despersonalização/Desrealização em Estudantes de Medicina em uma Universidade Federal no Brasil. **Revista Brasileira de Educação Médica**. v. 40, n. 3, p. 337-343, 2016.
- SINGH, I., et al. Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight. **The Lancet Psychiatry**. v. 4, n. 5, p- 419-426, 2017.
- SINNER, B.; GRAF, B. M. Ketamine. In: **Modern Anesthetics**. Springer, Berlin, Heidelberg, p. 313-333. 2008.
- TAN, S., et al. Chronic ketamine administration modulates midbrain dopamine system in mice. **PLOS ONE**, v. 7, n. 8, p. e43947, 2012.
- TAS, C., et al. EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression. **Journal of affective disorders**, v. 172, p. 184-190, 2015.

- TAYLOR, J. H., et al. Ketamine for social anxiety disorder: A randomized, placebo-controlled crossover trial. **American College of Neuropsychopharmacology**. v. 43, n. 2, p. 325-333, 2018.
- THASE, M. E. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. **J Clin Psychiatry**, v. 72, n. 5, p. e18, 2011.
- THASE, M. E.; RUSH, A. J. Treatment-resistant depression. In Bloom FE, Kupfler DJ (eds), **Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress**. New York, NY, Raven Press, pp 1081–1097. 1995.
- TRUJILLO, K. A., et al. The neurobehavioral pharmacology of ketamine: implications for drug abuse, addiction, and psychiatric disorders. **ILAR journal**, v. 52, n. 3, p. 366-378, 2011.
- VASCONCELOS-RAPOSO, J., et al. Níveis de ideação suicida em jovens adultos. **Estudos de psicologia**, v. 33, n. 2, p. 345-354, 2016.
- VIEIRA, R. M.; SOARES, J. C. Transtornos de humor refratários a tratamento. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 2, p. 48-54, 2007.
- WAN, L. B., et al. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. **J Clin Psychiatry**, v. 76, n. 3, p. 247-252, 2015.
- WIRZ-JUSTICE, A. Diurnal variation of depressive symptoms. **Dialogues Clinical Neuroscience**. v. 10, n. 3, p. 337-343, 2008.
- WISE, R. A. The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. **Journal of abnormal psychology**, v. 97, n. 2, p. 118, 1988.
- WORLDS HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva, 2017.
- XAVIER, L. L., et al. Depressão experimental e tratamento agudo com cetamina: análise comportamental, neurometabólica e histofisiológica dopaminérgica. 2015.
- XU, K.; LIPSKY, R. H. Repeated ketamine administration alters N-methyl-D-aspartic acid receptor subunit gene expression: implication of genetic vulnerability for ketamine abuse and ketamine psychosis in humans. **Experimental Biology and Medicine**, v. 240, n. 2, p. 145-155, 2015.
- ZANETTI, M. V.; LAFER, B. Transtornos depressivos. In: ALVARENGA, P. G; ANDRADE, A. G. **Fundamentos em psiquiatria** [recurso eletrônico]. Barueri, SP: Manole. Cap. 7, p. 141-153, 2008.
- ZARATE, C. A., et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. **Archives of general psychiatry**, v. 63, n. 8, p. 856-864, 2006.
- ZHUO, C., et al. Effects of ketamine on circadian rhythm and synaptic homeostasis in patients with treatment-resistant depression: A protocol for mechanistic studies of its rapid and sustained antidepressant actions in humans. **Brain and Behavior**. v. 9, n. 11, p. e01423, 2019.
- World Health Organization (WHO). Depression and Other Common Mental Disorders – Global Health Estimates. 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?ua=1>.

## **9. ANEXOS**

### **Anexo 1 – Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton**

#### **ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO DE HAMILTON (HAM-D 21 itens)**

##### **1 HUMOR DEPRIMIDO**

0. Ausente
1. Sentimentos relatados apenas ao ser perguntado
2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras
3. Comunica os sentimentos com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro
4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente

##### **2 SENTIMENTOS DE CULPA**

0. Ausentes
1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros
2. Ideias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações
3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa
4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

##### **3 SUICÍDIO**

0. Ausente
1. Sente que a vida não vale a pena
2. Desejaria estar morto; pensa na possibilidade de sua morte
3. Ideias ou gestos suicidas
4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria)

##### **4 INSÔNIA INICIAL**

0. Sem dificuldade
1. Tem alguma dificuldade ocasional, isto é, mais de meia hora
2. Queixa de dificuldade para conciliar todas as noites

##### **5 INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**

0. Sem dificuldade
1. Queixa-se de inquietude e perturbação durante a noite
2. Acorda à noite; qualquer saída da cama (exceto para urinar)

##### **6 INSÔNIA TARDIA**

0. Sem dificuldade
1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama

##### **7 TRABALHOS E ATIVIDADES**

0. Sem dificuldade
1. Pensamento/sentimento de incapacidade, fadiga, fraqueza relacionada às atividades; trabalho ou passatempos
2. Perda de interesse por atividades (passatempos, trabalho) – quer diretamente relatada pelo paciente, ou indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou atividades).
3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda da produtividade.

No hospital, marcar 3 se o paciente passa menos de 3h em atividades externas (passatempos ou trabalho hospitalar)

4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem auxílio

## **8 RETARDO**

- 0. Pensamento e fala normais
- 1. Leve retardo durante a entrevista
- 2. Retardo óbvio à entrevista
- 3. Estupor completo

## **9 AGITAÇÃO**

- 0. Nenhuma
- 1. Brinca com as mãos ou com os cabelos, etc
- 2. Troce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

## **10 ANSIEDADE PSÍQUICA**

- 0. Sem ansiedade
- 1. Tensão e irritabilidade subjetivas
- 2. Preocupação com trivialidades
- 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou fala
- 4. Medos expressos sem serem inquiridos

**11 ANSIEDADE SOMÁTICA** (sintomas fisiológicos de ansiedade: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações; palpitações, cefaleia, hiperventilação, suspiros, sudorese, frequência urinária)

- 0. Ausente
- 1. Leve
- 2. Moderada
- 3. Grave
- 4. Incapacitante

## **12 SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS**

- 0. Nenhum
- 1. Perda do apetite, mas alimenta-se voluntariamente; sensações de peso no abdome
- 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos

## **13 SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL**

- 0. Nenhum
- 1. Peso nos membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cefaleia, mialgia. Perda de energia e cansaço
- 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2

**14 SINTOMAS GENITAIS** (perda da libido, sintomas menstruais)

- 0. Ausentes
- 1. Leves distúrbios menstruais
- 2. Intensos

## **15 HIPOCONDRIA**

- 0. Ausente
- 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
- 2. Preocupação com a saúde
- 3. Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc
- 4. Ideias delirantes hipocondríacas

**16 PERDA DE PESO** (Marcar A ou B; A – pela história; B – pela avaliação semanal do psiquiatra responsável)

A.

- 0. Sem perda de peso
- 1. Provável perda de peso da doença atual
- 2. Perda de peso definida

B.

- 0. Menos de 0,5kg de perda por semana
- 1. Mais de 0,5kg de perda por semana
- 2. Mais de 1kg de perda por semana

### **17 CONSCIÊNCIA DA DOENÇA**

- 0. Reconhece que está deprimido e doente
- 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, necessidade de repouso
- 2. Nega estar doente

**18 VARIAÇÃO DIURNA** (se há variação dos sintomas pela manhã ou à noite; caso não haja variação, marcar 0)

- 0. Ausentes
- 1. Leve
- 2. Grave

**19 DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO** (Ideias niilistas, sensações de irrealidade)

- 0. Ausentes
- 1. Leves
- 2. Moderadas
- 3. Graves
- 4. Incapacitantes

### **20 SINTOMAS PARANOIDES**

- 0. Nenhum
- 1. Desconfiança
- 2. Ideias de referência
- 3. Delírio de referência e perseguição

### **21 SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS**

- 0. Nenhum
- 1. Leves
- 2. Graves

**ESCORE TOTAL = \_\_\_\_\_ PONTOS**

## Anexo 2 – Parecer do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** OS EFEITOS DO USO DA QUETAMINA EM PACIENTES COM DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO

**Pesquisador:** Talita Braga

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 14139019.0.0000.5076

**Instituição Proponente:** Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.552.645

#### Apresentação do Projeto:

##### METODOLOGIA

##### 6.1. Desenho do estudo

O desenho do estudo é do tipo descritivo, transversal de abordagem quanti-qualitativa.

##### 6.2. Local de pesquisa

Serão pesquisados pacientes com diagnóstico de Episódio Depressivo e resistentes ao tratamento na Pax Clínica Psiquiátrica – Instituto de Neurociências, situada em Goiânia – Goiás.

##### 6.3. População e Amostra

Serão pesquisados pacientes, maiores de 18 anos, com diagnóstico de Episódio Depressivo e resistentes ao tratamento dos períodos de agosto de 2019 a maio de 2020. A amostra será de conveniência, todos que aceitarem participar da pesquisa e assinarem o TCLE será pesquisado e, portanto, não requer cálculo amostral.

A população aproximada é de 24 pacientes, sendo este número baseado na quantidade de pessoas atendidas na clínica que já realizaram as infusões, com média de dois pacientes por mês.

##### 6.4. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão abrangem pacientes em atendimento e tratamento na instituição coparticipante, maiores de 18 anos, com diagnóstico de depressão resistente ao tratamento, que aceitarem assinar o TLCE e possuírem prescrição da quetamina a partir da data da coleta de dados.

Enquanto os critérios de exclusão são pacientes que realizaram aplicações de quetamina

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 75.083-515

**UF:** GO

**Município:** ANAPOLIS

**Telefone:** (62)3310-6736

**Fax:** (62)3310-6636

**E-mail:** cep@unievangelica.edu.br



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
ANÁPOLIS - UNIEVANGÉLICA**



Continuação do Parecer: 3.552.645

anteriores ao início da pesquisa.

#### 6.5. Coleta de dados

O convite para participação para essa pesquisa será feito no ambulatório da clínica PAX pelos residentes de psiquiatria ou pelos próprios pesquisadores.

Aqueles que, após a leitura e compreensão do TCLE, estiverem concordantes com os termos apresentados e se dispuserem a participar da pesquisa serão submetidos a aplicação da Escala de Hamilton (Apêndice 3), composta por 21 questões relacionadas a gravidade dos sintomas dos depressivos. Os pesquisadores farão as perguntas presentes na escala e então os pacientes deverão responder um valor relacionado a gravidade do sintoma questionado, tais valores são pré-definidos na escala e serão explicados ao paciente após cada questão para que este consiga responder com precisão. Os pacientes terão, em média, 20 minutos para responder todo o questionário. A aplicação será realizada em duas fases: antes e depois da primeira aplicação de quetamina e antes e depois da terceira aplicação de quetamina.

A aplicação da Escala será realizada em um ambiente seguro, dentro da própria clínica, onde será mantido o sigilo e proteção do paciente e aos seus dados.

A análise dos dados será feita de duas formas: primeiramente, comparando os parâmetros apresentados na Escala de Hamilton, analisando a melhora do paciente em relação ao sinal ou sintoma questionado. Depois, os pacientes serão colocados num grupo focal para análise da própria percepção quanto a doença e principalmente, os efeitos e a melhora clínica após as aplicações da quetamina.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### . OBJETIVOS

##### 5.1. Objetivo geral

Analisar os efeitos do uso da quetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento.

##### 5.2. Objetivos específicos

Analisar os efeitos antidepressivos da quetamina, comparando antes e depois da primeira infusão e antes e depois a terceira infusão, dentro dos fatores descritos na Escala de Hamilton (Apêndice 3).

Descrever a melhora clínica dos pacientes através da diminuição do escore de Hamilton.

Correlacionar os efeitos antidepressivos da quetamina com fatores como: sexo, idade, grau de escolaridade, severidade da depressão.

Formar um grupo focal para analisar a percepção do paciente quanto a própria doença e a melhora

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 75.083-515

**UF:** GO

**Município:** ANAPOLIS

**Telefone:** (62)3310-6736

**Fax:** (62)3310-6636

**E-mail:** cep@unievangelica.edu.br





Continuação do Parecer: 3.552.645

dos sintomas após a administração da quetamina.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **. Risco**

O risco envolvido na participação da pesquisa é o de exposição dos dados coletados do paciente, o que poderia gerar algum constrangimento. Isso será minimizado já que não serão coletados dados de identificação (nome, documentação, endereço, telefone de contato, email), colocando os dados coletados em envelopes sem identificação.

Os participantes serão identificados apenas por códigos (Ex: P1, P2, etc). Os dados serão utilizados apenas para os fins dessa pesquisa. Questionário e TCLE serão armazenados em envelopes diferentes, com o intuito de evitar a exposição/identificação do paciente. Os questionários serão armazenados e somente terão acesso aos mesmos os pesquisadores e sua orientadora.

##### **6.8. Benefício**

Como benefício a pesquisa visa proporcionar uma nova perspectiva acerca das melhores opções terapêuticas para pacientes que são resistentes aos tratamentos convencionais, aumentando o perfil de possibilidades de tratamento para o Episódio Depressivo, para então ser possível oferecer uma melhor qualidade de vida a pacientes que sofrem desse mal.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O desenho do estudo é do tipo descritivo, transversal de abordagem quanti-qualitativa.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

termos apresentados em conformidade

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendências atendidas em conformidade.

**PENDÊNCIA 1** - O pesquisador descreve que será realizado um questionário, no entanto, não descreve como será aplicado o mesmo, conteúdo, número de questões e ainda tempo médio para responder questionário. Todos estes itens devem estar descritos de forma clara e suficiente no

<b>Endereço:</b> Av. Universitária, Km 3,5	
<b>Bairro:</b> Cidade Universitária	<b>CEP:</b> 75.083-515
<b>UF:</b> GO	<b>Município:</b> ANAPOLIS
<b>Telefone:</b> (62)3310-6736	<b>Fax:</b> (62)3310-6636
	<b>E-mail:</b> cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 3.552.645

projeto.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 2- O pesquisador descreve riscos como sendo os possíveis efeitos colaterais da medicação ao paciente, no entanto, pelo objetivo do estudo os riscos deveriam estar relacionados à aplicação de questionário uma vez que no projeto não está descrito uma intervenção com uso de medicação e sim que estes pacientes participantes do estudo fazem uso de medicação. Desta forma pesquisador deve descrever os riscos relacionados à aplicação de questionário e não com relação à administração de medicação.

PENDÊNCIA ATENDIDA

QUANTO AO TCLE:

PENDÊNCIA 3 - Da mesma forma que no projeto no TCLE o pesquisador descreve que será realizado um questionário, no entanto, não descreve como será aplicado o mesmo, conteúdo, número de questões e ainda tempo médio para responder questionário. Todos estes itens devem estar descritos de forma clara e suficiente no TCLE.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 4 - Assim como no projeto, no TCLE o pesquisador descreve riscos como sendo os possíveis efeitos colaterais da medicação ao paciente, no entanto, pelo objetivo do estudo os riscos deveriam estar relacionados à aplicação de questionário uma vez que no projeto não está descrito uma intervenção com uso de medicação e sim que estes pacientes participantes do estudo fazem uso de medicação. Desta forma pesquisador deve descrever os riscos relacionados à aplicação de questionário e não com relação à administração de medicação.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP UniEVANGÉLICA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se por aprovar o presente projeto.

Solicitamos ao pesquisador responsável o envio do RELATÓRIO FINAL a este CEP, via Plataforma Brasil, conforme cronograma de execução apresentado.

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5		
Bairro: Cidade Universitária		CEP: 75.083-515
UF: GO	Município: ANAPOLIS	
Telefone: (62)3310-6736	Fax: (62)3310-6636	E-mail: cep@unievangelica.edu.br



Continuação do Parecer: 3.552.645

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1359057.pdf	08/08/2019 10:50:00		Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO.pdf	08/08/2019 10:49:40	Talita Braga	Aceito
Declaração de Pesquisadores	compromisso_pesquisador.pdf	08/08/2019 10:49:31	Talita Braga	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCC_.docx	27/07/2019 01:23:00	Talita Braga	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmod.pdf	27/07/2019 01:20:45	Talita Braga	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO3.pdf	20/05/2019 16:37:18	Talita Braga	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	institui.pdf	20/05/2019 15:23:30	Talita Braga	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

ANAPOLIS, 04 de Setembro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Brunno Santos de Freitas Silva**  
 (Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Universitária, Km 3,5  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 75.083-515  
**UF:** GO **Município:** ANAPOLIS  
**Telefone:** (62)3310-6736 **Fax:** (62)3310-6636 **E-mail:** cep@unievangelica.edu.br