



O USO DE CETAMINA EM DEPRESSÃO E IDEAÇÕES SUICIDAS

Layane Tavares do Amaral¹, Luciana Cristina Nowacki²

Resumo

Esta revisão de literatura aborda assuntos sobre depressão e ideações suicidas em que algumas vezes o tratamento convencional não surte efeito sendo necessário o uso de alternativas. A depressão é conhecida como “mal do século” que afeta cerca de 121 milhões de pessoas no mundo, apresenta alguns sintomas que podem a princípio ser confundidos com melancolia, mas com o tempo a vida geral do portador é afetada gravemente. Quando uma pessoa se machuca propositalmente é visto como uma conduta suicida, esta ideação é algo mais subjetiva, onde pessoas procuram uma “saída” para o sofrimento que lhe acomete, por volta de 1 milhão vidas são perdidas anualmente para o suicídio, fora as pessoas que não obtiveram êxito em sua tentativa. A cetamina é uma droga criada em 1965 com a intenção de ser um anestésico, ainda é usada para tal finalidade.

Palavra-chave: Depressão. Cetamina. Suicídio.

Abstract

This literature review addresses issues about depression and suicidal ideation in which some forms of treatment have no effect on these problems, requiring the use of alternatives. Depression is known as “the disease of the century” that affects about 121 million people worldwide, it has some symptoms that can at first be confused with melancholy, but over time the patient’s overall life is seriously affected. When a person is intentionally injured, it is seen as a suicidal behavior, this ideation is something more specific, where people look for a “way out” for the suffering that affects them, around 1 million lives are lost annually to suicide, other than as people who were unsuccessful in their attempt. Ketamine is a drug created in 1965 with the intention of being an anesthetic, it is still used for that purpose.

Palavras-chave: Depression. Ketamine. Suicide.

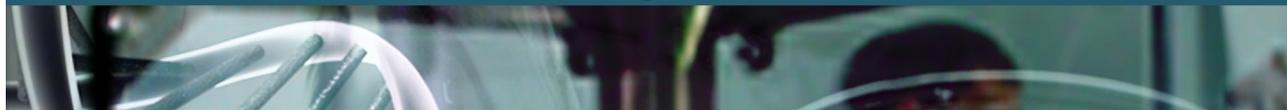
1 Introdução

A depressão tem sido descrita como o “mal do século” onde a OMS (Organização Mundial da Saúde) define como um transtorno comum na atualidade, atingindo cerca de 121 milhões de pessoas no mundo todo. Muitas vezes a depressão é confundida com melancolia, devido a popularização do termo nas mídias, sendo sempre necessário o respaldo médico para diagnosticar este transtorno. Várias medicações foram surgindo para tratar a depressão, porém nem sempre o efeito desejado é alcançado (TAVARES, 2010).

O cloridrato de cetamina é uma droga que foi feita em 1965 pela primeira vez, produz efeitos alucinógenos e estimulantes, veio como uma substituta da fenciclidina (PCP). É uma anestesia dissociativa, muito usada na veterinária para sedação em animais. No tratamento da depressão é

1 Acadêmico do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); layane.layanetavares.tavares@gmail.com

2 Graduada em Ciências Biológicas, mestre em Farmacologia, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); luciana.nowacki@utp.br



encontrado vários obstáculos, um deles é a resposta do paciente às drogas convencionais, estudos recentes mostram resultados animadores para o tratamento com o uso de cetamina, principalmente em pacientes com depressão maior (PRIBISH *et al.*, 2020).

Devido às características da cetamina que podem ser utilizadas contra a depressão e suicídios vários estudos vêm sendo realizados, inclusive em 2019 o *Food and Drug Administration* dos EUA (FDA) órgão regulamentador dos Estados Unidos aprovaram o uso de uma medicação de uso nasal, criada pela farmacêutica Janssen que contém o isômero S da cetamina. Abrindo portas para novos tratamentos e formas de usar este anestésico contra algo que vem se alastrando mundialmente e se tornando cada vez mais difícil de lidar (TORRECI,2020).

O objetivo deste trabalho é apresentar uma forma nova de tratamento para depressão e ideações suicidas, vendo que atualmente ocorre uma crescente no número de casos que apresentam estes quadro de depressão maior.

2 Metodologia

Este estudo é uma revisão bibliográfica utilizando publicações em sites da Organização Mundial da Saúde (OMS), nos portais SCIELO, PUBMED, e revistas eletrônicas. A busca utilizou artigos originais e de revisão, usando os descritores cetamina, cetamina, mecanismo de ação, *ketamine mechanism*, depressão, *depression and suicidal ideation*, *ketamine and depression* em diferentes combinações. A pesquisa bibliográfica foi realizada entre os meses de agosto a dezembro de 2021, foram selecionados diversos artigos científicos dos últimos dez anos.

3 Discussão

3.1 Depressão

A depressão é classificada como um transtorno de humor, muitas vezes descrito como um sentimento de tristeza e vazio, porém, nem sempre os pacientes apresentam esta queixa. A maioria pontua a falta de ânimo para experimentar coisas novas (apatia), ou perda de prazer em realizar algo que gostava (anedonia), acima de tudo é relatado a falta de energia e cansaço exacerbado (RUFINO *et al.*, 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) fez um levantamento de dados em 2020, que mostrou que atualmente cerca de 264 milhões de pessoas no mundo sofrem com a depressão, sendo ela leve, moderada ou grave (depressão maior). O suicídio tira cerca de 800 mil vidas por ano, em sua grande maioria jovens entre 15 a 29 anos. Em outra pesquisa revelada pela OMS estima-se que em 2030 a depressão será a doença que mais afetará as pessoas (WHO 2020).

De acordo com OTTE *et al.* (2016) o transtorno depressivo maior (TDM) é o “nível” mais elevado do transtorno depressivo, os sintomas são com maior gravidade, podendo causar danos



físicos, mentais e sociais na vida de seu portador, apresentando sintomas crônicos e persistentes, é relativamente comum o indivíduo com TDM apresentar ideias suicidas, muitas vezes se tornando um perigo eminente para si próprio.

O transtorno depressivo persistente (TDP) consolida o TDM, este gera sintomas que duram em média 2 anos, estes pacientes apresentam melancolia, falta de humor e introspecção, o sentimento de desespero constante pode estar presente, geralmente é comum nestes quadros ocorrer a presença de ansiedade ou outros transtornos (CORRYEL *et al.*, 2018).

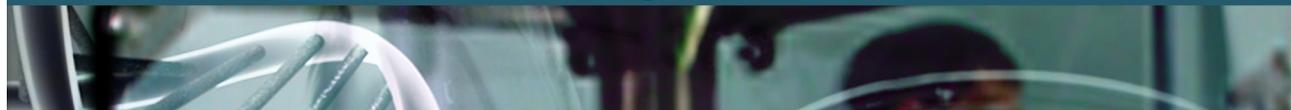
No mercado há diversas medicações antidepressivas e estabilizadores de humor, porém a depressão refratária, faz com que os pacientes não respondem ao tratamento medicamentoso, muitas vezes sendo indicado o uso de uma associação com outra medicação. O tratamento é mais complicado ocasionando o abandono do tratamento, principalmente em casos mais graves (SERRETTI e FABBRI, 2014).

3.2 Ideações Suicidas

Segundo MOREIRA e BASTOS (2015) toda ação onde a pessoa se lesionou de forma proposital independente da gravidade, é considerado uma conduta suicida. A tentativa de findar com sua existência é vista como uma tentativa de suicídio, tal assunto vem tendo mais atenção nos últimos tempos devido à grande crescente de casos no mundo todo. De acordo com FORTESKI e COSTA (2013) a tentativa de suicídio nem sempre é uma busca pela morte, mas pela tentativa de acabar com problemas, sofrimento e conflitos que consiste em existir, a morte viria como consequência desta “libertação”.

Os suicídios são um problema grave de saúde sendo uma das maiores causas de mortes anuais, estima-se que cerca de 1 milhão de suicídios são cometidos por ano, mostrando a importância de falar sobre tal assunto tão banalizado. Por trás de cada vida retirada há várias outras que não obtiveram êxito em sua tentativa, tornando-se apenas uma pequena parcela do real problema que é tal atitude. É difícil encontrar uma única causa palpável para este comportamento, podendo ser motivado por ambiente estressante, história familiar, fatores neurobiológicos ou sociais. No geral, a resposta mais obtida é a dor mental contínua e insuportável, onde o comportamento é motivado pela vontade de sair desta situação dolorosa (LEVI-BELZ., 2019).

Muitas vezes ao entrar no assunto suicídio ocorre a ligação com casos de depressão, já que o quadro depressivo é extremamente delicado e se não tratado adequadamente pode ocasionar tentativas suicidas. Porém, não há formas de apontar uma causa específica para este comportamento, muito se diz que fator social, familiar e até mesmo cultural pode afetar o emocional e psicológico de uma pessoa ao ponto de gerar sofrimento e pensamentos autodestrutivos (BARBOSA e BASTOS 2013).



3.3 Cetamina - Farmacologia e Mecanismo de Ação

A cetamina é uma droga que foi introduzida em 1965 no intuito de substituir a fenciclidina (*phencyclidine hydrochloride* – PCP). Comumente usada como anestésico na medicina humana e veterinária é uma droga classificada como dissociativa, devido a sua capacidade de causar analgesia, perda de movimentos, falta de sentidos e amnésia, porém, sem necessariamente causar a perda de consciência, ou seja, nem sempre o paciente está completamente adormecido, mas apresenta um nível de dissociação devido a essas reações, também foi descrita como uma “droga única” usada pela primeira vez em humanos por volta de 1965, porém só em 1970 que realmente passou a ser parte da prática clínica (GAO, 2016).

Após a avaliação das soluções comerciais, foi visto que a cetamina tem dois compostos enantiômeros, o composto S (+) e R (-), juntamente com cloreto de benzetônio para sua preservação. Comparando esses isômeros, foi observado que a forma S (+) gerava menos efeitos indesejados e apresentava melhor resultado com a menor dose, sendo então, a mais usada devido ao seu efeito terapêutico, pode-se ver a estrutura química dos dois compostos na figura 1 (NOWACKA e BORCZYKM, 2019).

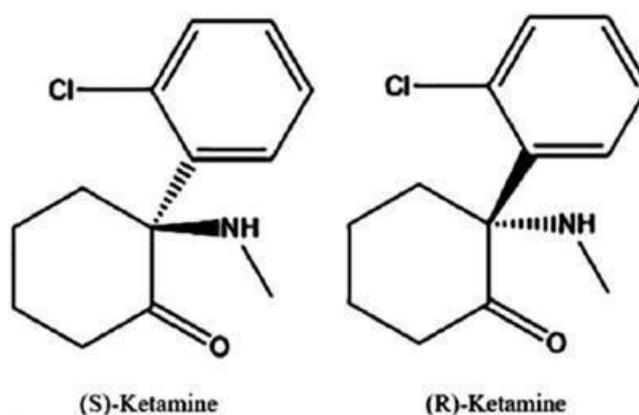


Figura 01: Estruturas dos isômeros (S) e (R) da cetamina. CULP, KIM, ABDI. 2021 p 2.

Sua ação se dá por meio de antagonismo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), onde o glutamato exerce uma função importante na hiperestimulação central, que responde com suscetibilidade à dor. A cetamina ainda atua sobre diversos canais como o de sódio do sistema nervoso central e periférico, os de cálcio voltagem dependentes, agindo também em vários receptores como os muscarínicos, opióides e nicotínicos. Ela age de forma não competitiva nos receptores NMDA, que em doses menores torna-se mais específica nestes receptores. Nos tempos atuais a cetamina é comercializada como uma mistura entre os isômeros S (+) e R (-), mesmo que o S apresenta melhor desenvoltura e compatibilidade com o receptor NMDA (GALES e MAXWELL. 2018).

A metabolização da cetamina acontece através da oxidação causada pelas enzimas hepáticas, gerando três metabólitos que agem de forma ativa: norcetamina, 5 OH-cetamina e 4OH-cetamina, porém a norcetamina é o principal metabólito que pode apresentar um terço a um quinto da capacidade da droga original. Devido sua lipossolubilidade elevada e pouca associação com proteínas plasmáticas, ocasiona um abundante volume de distribuição, tornando sua ação mais veloz. O clearance de eliminação fica entre 1000 a 1600 mL/min e faz com que seu tempo de meia-vida seja reduzido em torno de 2 a 3 horas (SILVA *et al.*, 2010).

Segundo o autor citado acima a norcetamina após a aplicação intravenosa pode ser encontrada no sangue em 2 a 3 minutos, o seu máximo ocorre em 30 minutos e fica concentrada por volta de 5 horas após o uso, tendo uma lenta degradação. Sua bio-disponibilidade de 93% por via intramuscular atinge o ápice plasmático em 5 minutos, porém por via oral o metabolismo de primeira passagem acontece e a biodisponibilidade se limita em 20%. A cetamina no geral interage com vários receptores e locais de ação como esquematizado na figura 2.

Mecanismo de ação da cetamina no receptor glutamatérgico NMDA. A ligação da cetamina no sítio localizado no interior do canal iônico bloqueia o influxo de cálcio (Ca^{++}), reduzindo, conseqüentemente, os níveis intracelulares de calmodulina e a atividade da oxidonítrico-sintetase (diminuindo os níveis do neurotransmissor óxido nítrico - NO) e da guanilil-ciclase (diminuindo os níveis de monofosfato cíclico de guanosina - GMPc)

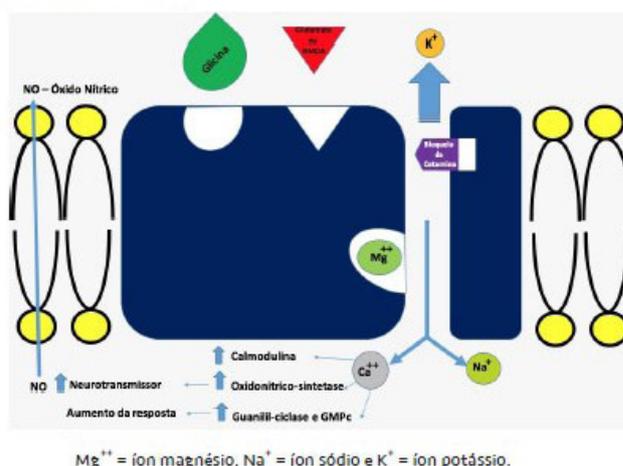
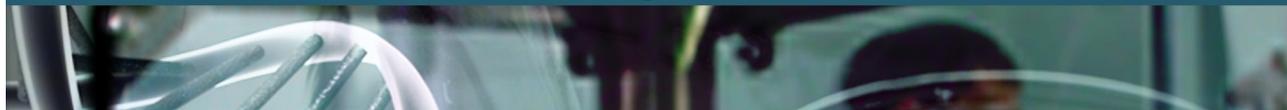


Figura 2: A figura 2 ilustra o modo de ação da cetaminano receptor glutaminérgico NMDA., bloqueando o influxo de cálcio, conforme apontado na flecha preta.

Fonte: Magalhães *et al.* p. 39. 2017. Modificado

Apesar de ter um ótimo funcionamento como anestésico vários estudos apontaram um grande potencial contra convulsões, dores crônicas e neuroproteção, mas deve ser ressaltado seu potencial uso de abuso e reações adversas como taquicardia sinusal, efeitos neuropsiquiátricos, dores abdominais, dano hepático e urogenital (LINDA LI e VLISIDES. 2016).



3.4 Uso de Cetamina na Depressão e Ideação Suicida

O tratamento convencional para depressão geralmente demora semanas para se obter algum efeito, também estando exposto a vários efeitos colaterais indesejáveis, fazendo com que a porcentagem de desistência aumente muito e consigo a taxa de mortalidade. Já pacientes que apresentam o transtorno depressivo maior (TDM) muitas vezes necessitam da combinação de dois ou mais medicamentos e nem sempre o resultado é satisfatório. Em casos de ideações suicidas, os tratamentos são pouco populares, com medicações e internações recorrentes, já que o efeito terapêutico positivo de ambos transtornos é demorado (CORRIGER, e PICKERING. 2019; WITT *et al.*, 2019).

Em alguns estudos mais recentes sobre a depressão estão apontando algum envolvimento do glutamato na depressão, ou melhor, o papel do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que quando em ação gera uma função neurocognitiva e também neuroéfica, onde justificaria a cetamina em doses baixas causando efeito antidepressivo. A cetamina sugere ter um papel na neuroplasticidade, já que com uma dose produz efeitos antidepressivos persistentes durante uma semana, mostra remissão dos sintomas depressivos e o paciente obtém efeito desde o primeiro uso, também pode ser observado efeitos redutores na ideação suicida, automutilação e em pacientes com depressão resistente a medicação. Estudos feitos com a droga por via intravenosa o resultado terapêutico significativo mais rápido foi em 2 horas após a infusão e o mais lento em 4 horas. (MANDAL *et al.*, 2019).

Diversos estudos clínicos relatam que o uso da cetamina intravenosa numa infusão de 0,5 mg/kg durante 40 min é o suficiente para ter resultado antidepressivo durante uma semana, porém há diversas formas de uso desta droga, uma delas foi aprovada pelo *Food and drugs Administration* (Agência reguladora Norte Americana para aprovação de novas indicações clínicas para medicamentos antigos), que consiste no uso de um *spray* intra-nasal, em estudos este método foi avaliado com a aplicação de 84 mg de esketamina (derivado da cetamina) por 2 vezes semanais durante 4 semanas e foi obtido resultados positivos contra depressão e ideações suicidas. É preciso entender que em casos suicidas o uso da cetamina desencadeia em algum impulso no SNC que interfere entre o pensamento suicida e a realização do ato, sendo uma ajuda na procura de terapia e prevenção de suicídio (CARBONI *et al.*, 2021).

Conclusão

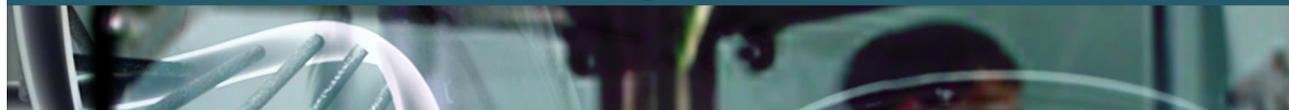
A cetamina é uma droga com grande versatilidade, podendo ser usada para analgesia e sedação, pois tem uma dosagem variável facilitando o uso para cada necessidade. Ao decorrer deste trabalho foi visto que a depressão e ideação suicida afeta inúmeras pessoas trazendo dificuldades em suas vidas, muitas vezes medicações típicas não trazem os efeitos necessários para cessar o problema e alguns pacientes acabam deixando o tratamento devido aos efeitos colaterais que nos primeiros meses são incômodos.



Com estudos sobre os benefícios da cetamina, foi observado o potencial da mesma não somente como uma medicação anestésica, onde foi obtido resultados contra a depressão e melhora em ideações suicidas, os resultados terapêuticos foram obtidos rápido e sem os efeitos colaterais apresentados com outras medicações, porém por ser algo novo deve ser realizada pesquisas para maior compreensão desta droga voltada para o uso contra depressão.

Referências

- BARBOSA DE OLIVEIRA FABIANA, COSTA MOSCA MACEDO PAULA, CARVALHO DA SILVEIRA ROSA MARIA. Depression and suicide. *Rev. SBPH*. p. 233 – 243. Vol.14. 2011.
- CARBONI E, CARTA AR, CARBONI E, NOVELLI A. Repurposing Ketamine in Depression and Related Disorders: Can This Enigmatic Drug Achieve Success? *Front Neurosci*. Apr 30;15:657714. 2021
- CARRILHO DE OLIVEIRA MOREIRA LENICE, PAULO ROBERTO HAIDAMUS DE OLIVEIRA BASTOS PAULO. Prevalence and risk factors associated with suicidal ideation in adolescents: literature review. *Revista Quadrimestral da Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional* Vol. 19. p. 445 – 453. 2015.
- CHARLIANE CARLOS DA SILVA FRANCISCA, TAVARES DANTAS RODRIGO, DO CARMO DE OLIVEIRA CITÓ MARIA, GOMES SILVA MARIA IZABEL, MENDES DE VASCONCELOS SILVÂNIA MARIA, DE FRANÇA FONTELES MARTA MARIA, SOCORRO DE BARROS VIANA GLAUCE, CLÉA FLORENÇO DE SOUSA FRANCISCA. Ketamine, from anesthesia to abusive use: review article. *Revista neurociência*. p. 227 – 2237. 2010.
- CORRIGER ALEXANDRINE, PICKERING GISÈLE. Ketamine and depression: a narrative review. *Pubmed*. p. 3051 – 3067. 2019.
- CORYELL WILLIAM, CARVER COLLEGE OF MEDICINE AT UNIVERSITY OF IOWA. Transtornos depressivos. *Manual MSD*. p. 1 a 6. Maio de 2018. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/transtornos-psiquiátricos/transtornos-do-hu-mor/transtornos-depressivos>. Data de acesso 24/10/2021.
- CULP C, KIM HK, ABDI S. Ketamine Use for Cancer and Chronic Pain Management. *Front Pharmacol*. 2021;11:599721. Published 2021.
- FILHO MASTROROCCO. Aspectos gerais, sintomas e diagnóstico da depressão. *Revista saúde em foco*. p. 837 – 843. Vol. 10. Novembro de 2018.
- FORTESKI ROSINA, DA COSTA MAIRA. O constrangimento do ser e a alienação existencial como hipóteses Fenomenológico-Existenciais para o ato de suicidar-se. *Rev. Psicopatologia fenomenológica contemporânea*. p. 42 – 53. 2013.
- GALES ALISTAIR, MAXWELL STUART. Cetamina: Evidências Recentes e Usos Atuais. *Atotw*. p. 1 – 8. 12 junho 2018.
- GAO M, REJAEI D, LIU H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin*. Jul;37(7):865-72. 2016.
- LEVI-BELZ YOSSIE, GVION YARI, APTER ALAN. Editorial: The Psychology of Suicide: From Research Understandings to Intervention and Treatment. *Front. Psychiatry*. p. 1 – 4. 04 april 2019.
- LI L, VLISIDES PE. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci*. Nov 29;10:612. 2016.
- MANDAL S, SINHA VK, GOYAL N. Efficacy of ketamine therapy in the treatment of depression. *Indian J Psychiatry*. p. 1 a 16 Sep-Oct.2019.



NOWACKA A, BORCZYK M. Ketamine applications beyond anesthesia - A literature review. *Eur J Pharmacol*. P. 1 a 14. 2019.

OTTE C, GOLD SM, PENNINX BW, PARIANTE CM, ETKIN A, FAVA M, MOHR DC, SCHATZBERG AF. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. p. 1 a 20. 2016 Sep 15.

PRIBISH A, WOOD N, KALAVA A. A Review of Nonanesthetic Uses of Ketamine. *Anesthesiol Res Pract*. p. 1 a 15. Apr, 2020

RUFINO SUELI, SILVEIRA LEITE RICARDO, FRESCHI LARISSA, KITIZO VENTURELLI VANESSA, SIQUEIRA DE OLIVEIRA ELIZABETH, ANTONIO MORATO DIOGO. Aspectos gerais, sintomas e diagnóstico da depressão. *Revista Saúde em Foco*. p. 834 a 842. 2018.

SERRETTI ALESSANDRO, FABBRI CHIARA. Factors That Predispose Patients to Treatment-Resistant Depression. *Psychiatric Times*. Vol 31 No 9, Volume 31, Issue 9. September 2014.

TAVARES, LAT. A depressão como “mal-estar” contemporâneo: medicalização e (ex)-sistência do sujeito depressivo [online]. São Paulo: Editora UNESP; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2010. 371 p. ISBN 978-85-7983-113-3. Available from SciELO Books.

TORRICE, MICHAEL. Ketamine is revolutionizing antidepressant research, but we still don't know how it Works. *C&EM*. p. 1. January 2020. Disponível em: <https://cen.acs.org/biological-chemistry/neuroscience/Ketamine-revolutionizing-antidepressant-research-still/98/i3>. Data de acesso: 01/11/2021.

WITT K, POTTS J, HUBERS A, GRUNEBAUM MF, MURROUGH JW, LOO C, CIPRIANI A, HAWTON K. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Aust N Z J Psychiatry*. p. 1 a 17. 2020 jan.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression. *WHO*. p. 1 – 4. 30 January 2020. disponível em: https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1. Data de acesso

ZACCARELLI-MAGALHAES, Julia et al. Novas tendências do uso da cetamina nos transtornos de depressão: implicações no desenvolvimento da progênie. *Cad. Pós-Grad. Distúrb. Desenvol.*, São Paulo , v. 18, n. 1, p. 31-46, jun. 2018.