

Eficácia da utilização de Cetamina, Esquetamina e Midazolam para pacientes com transtorno depressivo resistente ao tratamento

Effectiveness of Ketamin, Esketamina and Midazolam for patients with treatment-resistant depressive disorder

DOI:10.34119/bjhrv6n4-333

Recebimento dos originais: 24/07/2023

Aceitação para publicação: 21/08/2023

Izabel Rocha de Melo

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL

E-mail: rochaizabel86@gmail.com

Ana Luiza Ferreira Oliveira

Graduanda de Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL

E-mail: analuizaffereirao@gmail.com

Victor José Correia Lessa

Residência em Psiquiatria pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL

E-mail: vjcl.victor@gmail.com

Isabela de Farias Cavalcanti

Graduanda de Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL

E-mail: isabelac205@gmail.com

Maria Fernanda Tenório Alves

Graduanda de Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Olinda

Endereço: R. Dr. Manoel de Almeida Belo, 1333, Bairro Novo, Olinda - PE

E-mail: nandatenorioalves@hotmail.com

Fernanda Gabrielle Pinto Salvador de Lima

Graduanda de Medicina

Instituição: Centro universitário Tiradentes

Endereço: Avenida Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL

E-mail: fernanda.gabrielle@souunit.com.br

RESUMO

Introdução: O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das principais causas mundiais de morbidade e incapacidade, estando associado a um alto risco de suicídio. Estudos têm

demonstrado que a Cetamina, a Esketamina e o Midazolam são substâncias promissoras no tratamento da DRT, sobretudo, em relação aos seus efeitos antidepressivos rápidos. Objetivos: Analisar a eficácia da utilização de cetamina, esquetamina e midazolam para pacientes com transtorno depressivo resistente ao tratamento. Metodologia: Trata-se de uma revisão literária de acordo com metodologia de um scoping review (análise de escopo) com base nas recomendações do guia internacional PRISMA-ScR. Resultados: A Cetamina, Esquetamina e Midazolam demonstraram efeitos antidepressivos rápidos em um desenho de estudo otimizado, apoiando ainda mais a modulação do receptor NMDA como um novo mecanismo para melhora acelerada em formas graves e crônicas de depressão. Conclusão: As substâncias evidenciaram serem seguras na maioria dos estudos, com uma ressalva importante para pacientes idosos, necessitando de mais estudos para atestar os seus benefícios nessa faixa etária.

Palavras-chave: Cetamina, depressão, tratamento, Esketamina, Midazolam.

ABSTRACT

Introduction: Major depressive disorder (MDD) is one of the world's leading causes of morbidity and disability, and remains associated with a high risk of suicide. Studies have shown that Ketamine, Esketamine and Midazolam are promising substances in the treatment of ESRD, especially in relation to their rapid antidepressant effects. **Objectives:** To analyze the effectiveness of using ketamine, esketamine and midazolam for patients with treatment-resistant depressive disorder. **Methodology:** This is a literary review according to the methodology of a scoping review based on the recommendations of the international guide PRISMA-ScR **Results:** Ketamine, Esketamine and Midazolam showed rapid antidepressant effects in an optimized study design, further supporting NMDA receptor modulation as a novel mechanism for accelerated improvement in severe and chronic forms of depression. **Conclusion:** The substances proved to be safe in most studies, with an important caveat for elderly patients, requiring further studies to attest to their benefits in this age group.

Keywords: Ketamine, depression, treatment, Esketamine, Midazolam.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das principais causas mundiais de morbidade e incapacidade, estando associado a um alto risco de suicídio (GBD 2015 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS, 2016). Acredita-se que cerca de 30% dos pacientes com TDM não atingem a remissão, apesar de tratamento farmacológico adequado e são, por isso, considerados como tendo depressão resistente ao tratamento (DRT) (POPOVA et al, 2019).

A DRT é definida como uma resposta insuficiente a, pelo menos, dois antidepressivos utilizados em doses e tempo adequados, e é uma grande problemática da psiquiatria na atualidade (MURROUGH et al, 2013). Apesar da disponibilidade de diversos tratamentos farmacológicos, a parcela expressiva de pacientes com DRT reforça a necessidade urgente de novas terapias para tratá-la (CORREA-MELO et al, 2018).

Observa-se uma dificuldade no tratamento da DRT consiste, principalmente, na falta de farmacoterapia baseada em evidências para pacientes deprimidos suicidas, que necessitam de alívio rápido da ideação de morte, já que os fármacos atualmente disponíveis levam semanas até a melhora dos sintomas depressivos (GRUNEBAUM et al, 2018). Com isso, embora o transtorno depressivo seja passível de tratamento, ainda existem inúmeras necessidades não atendidas para o paciente com depressão, incluindo a carência de substâncias com ação terapêutica rápida, de melhor resposta e com melhores taxas de remissão (PHILLIPS et al, 2018).

Nesse sentido, o uso da cetamina como alternativa para depressão refratária vem sendo cada vez mais estimulada por seus efeitos ultra-rápidos e por ser uma droga glutamatérgica (CORREIA-MELO et al, 2019). A cetamina é um antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), principal receptor glutamatérgico, e doses sub anestésicas de cetamina demonstram provocar reduções rápidas, embora transitórias, nos sintomas depressivos em pacientes com depressão unipolar e bipolar (PHILLIPS et al, 2018).

Por conseguinte, a Esketamina, o enantiômero S do racemato de cetamina, tem uma afinidade 3 a 4 vezes maior para os receptores N-metil-D aspartato do que o enantiômero R (OCHS-ROSS, et al 2019). Essa vem sendo desenvolvida como uma formulação intranasal para terapia em depressão resistente ao tratamento (TRD) e com início rápido contra os sintomas antidepressivos foi observado após a sua administração intravenosa. (DAILY, et al 2017)

Estudos têm demonstrado que a Cetamina, a Esketamina e o Midazolam são substâncias promissoras no tratamento da DRT, sobretudo, em relação aos seus efeitos antidepressivos rápidos (MURROUGH, 2013; J. DALY, et al.,2017). Diante disso, este artigo tem como objetivo analisar na literatura acerca da eficácia da Cetamina, da Esketamina e do Midazolam na DRT.

2 MÉTODOS

Esta revisão foi elaborada de acordo com metodologia de um scoping review (análise de escopo) com base nas recomendações do guia internacional Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) e pelo método proposto pelo Instituto Joanna Briggse, sendo concluída no mês de julho de 2023.

Foram realizadas buscas nos Descritores de Ciências da Saúde (DECS), sendo encontrados os seguintes descritores: Major Depressive Disorder; Ketamine; Midazolam. Para a seleção dos artigos foi realizada busca nas bases da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), sendo

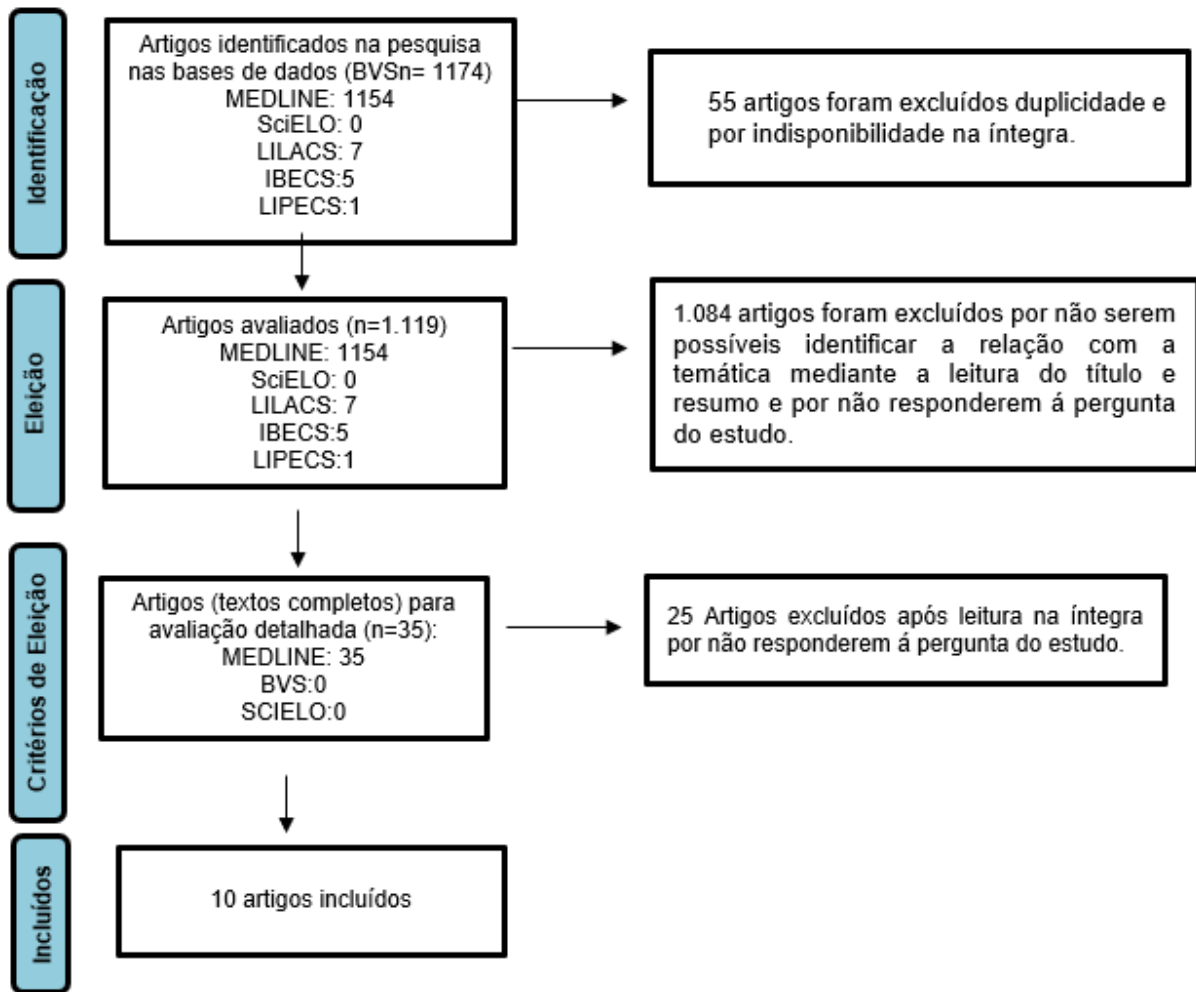
utilizado a ferramenta booleana AND: Major Depressive Disorder AND Ketamine; Major Depressive Disorder AND Midazolam.

Considerou-se como critérios de inclusão: artigos que demonstraram a relação da utilização de cetamina, esquetamina, midazolam em pacientes com transtorno depressivo maior, artigos publicados na íntegra, disponíveis na língua portuguesa e inglesa, publicados nos últimos 10 anos, sendo selecionados apenas ensaios clínicos randomizados.

Foram considerados como critério de exclusão: Artigos que não estivessem disponíveis em texto completo, em outras línguas que não as anteriormente citadas, publicações anteriores a 2013, também foram desconsiderados os estudos observacionais, os estudos quase-experimentais, revisões integrativas, outras revisões sistemáticas e artigos que não contemplassem a temática proposta pelo assunto. Os dados obtidos foram analisados para revisão da literatura.

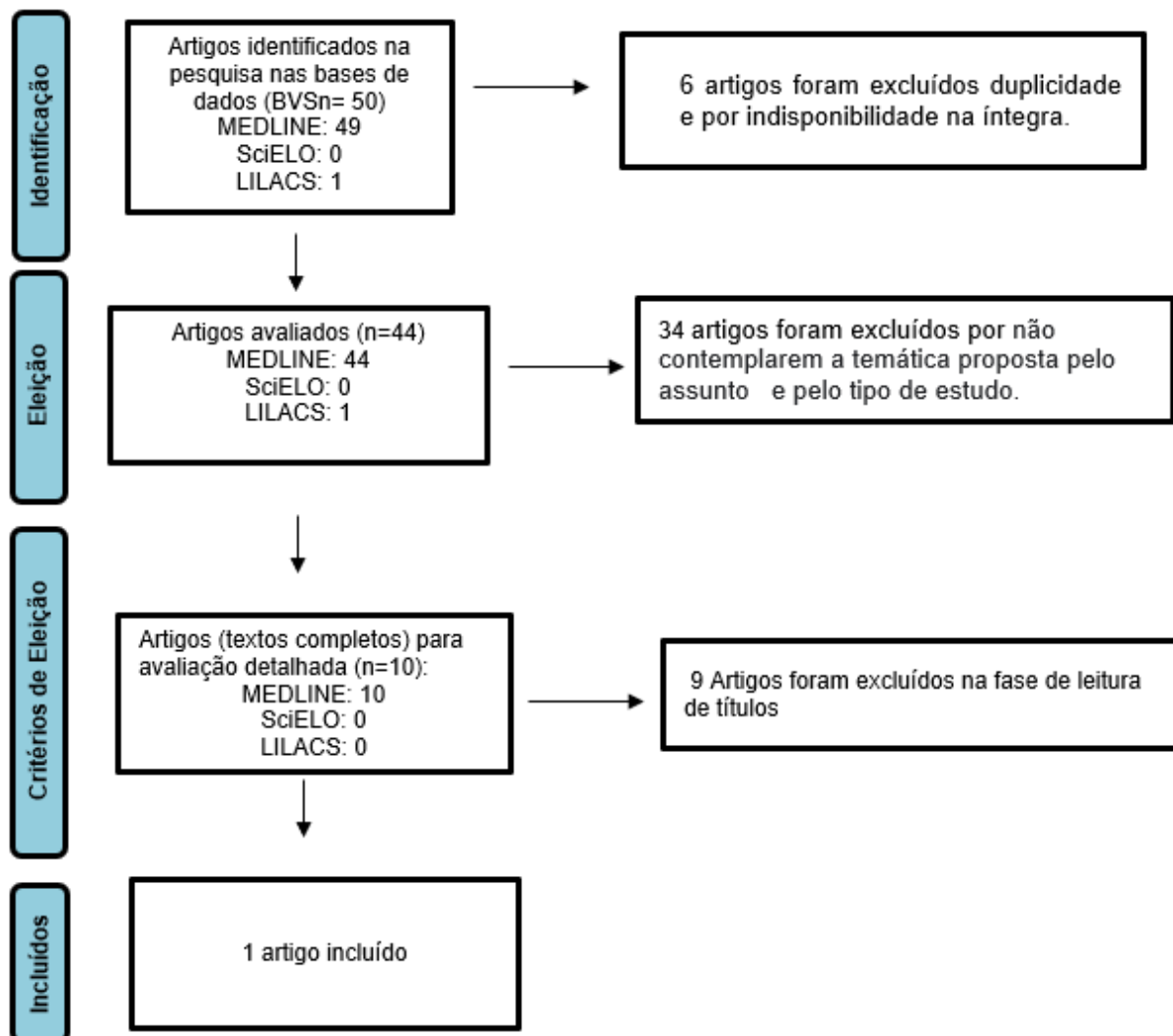
Os critérios e procedimentos para seleção dos artigos foi subdividido em 4 etapas: 1º etapa construção da busca pela combinação dos descritores já citados nos bancos de dados selecionados. 2º etapa: aplicação dos filtros e seleção dos artigos que contemplam a aplicação destes. 3º etapa: leitura dos resumos, introdução e conclusão de cada artigo para identificar a relevâncias destes para a pesquisa, bem como, o preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão. 4º etapa: leitura na íntegra dos artigos escolhidos extraíndo os dados relevantes para análise. Os dados que compõem as etapas dos procedimentos encontram-se expostas no fluxograma 1 a seguir, analisados através do modelo Prisma.

Fluxograma 1 - Major Depressive Disorder AND Ketamine



Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Fluxograma 2 - Major Depressive Disorder AND Midazolam.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De 10 artigos encontrados, todos utilizaram a língua inglesa para publicação, 100% da amostra foi composta multicêntrico randomizados, e foram conduzidas entre os anos de 2013-2022. A maioria dos artigos utilizaram a cetamina isolada ou em comparativo com outra droga. A via de administração intravenosa foi descrita em 7 artigos, enquanto 3 utilizaram a via intranasal, não foi observada diferença significativa nos efeitos em relação a via de administração. Entre os estudos encontrados, apenas 3 deles não obtiveram significância estatística diante das substâncias utilizadas. Esses dados estão sintetizados na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1. 10 artigos encontrados, utilizando a língua inglesa

Autor/Ano	Idioma de publicação	Tipo de Estudo	Substância utilizada	Via de administração	Principais achados
Murrough, et al,2013	Inglês	Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego	Cetamina	Intravenosa	Efeitos antidepressivos rápidos
Daly et al,2017	Inglês	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Esquetamina spray	Intranasal	Efeitos antidepressivos rápidos
Grunebaum et al,2018	Inglês	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Cetamina e Midazolam	Intravenosa	Redução na ideação suicida
Mashour et al,2018	Inglês	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Cetamina intraoperatória	Intravenosa	Não houve significância estatística
Correia-Melo et al, 2018	Inglês	Estudo prospectivo randomizado duplo-cego	Esquetamina e a Cetamina	Intravenosa	Efeitos antidepressivos rápidos
Phillips et al,2018	Inglês	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Cetamina	Intravenosa	Efeitos antidepressivos cumulativos e sustentados
Melo et al,2019	Inglês	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Esquetamina e Cetamina	Intravenosa	Efeitos antidepressivos eficazes, seguros e bem tolerados
Popova et al,2019	Inglês	Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego	Esquetamina spray	Intranasal	Efeitos antidepressivos rápidos
Ross et al, 2019	Inglês	Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego	Esquetamina spray	intranasal	Não houve significância estatística
Woolsey et al,2022	Inglês	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Cetamina	Intravenosa	Não houve significância estatística

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

A respeito dos grupos avaliados pelos estudos houve predominância dos artigos na faixa etária de 18 a 65 anos, exceto em OCHS-ROSS et al. (2019) e em Mashour et al (2019) que avaliam os participantes com idade acima de 65 anos e 60 anos, respectivamente. Todos os sujeitos do estudo tiveram diagnóstico de TDM segundo o DSM-5 e DRT, definida com a resposta inadequada a 2 ou mais antidepressivos e sendo cerca de 60% dos participantes eram do sexo feminino.

Grunebaum et al (2018) em sua pesquisa utilizou uma faixa etária mais extensa de indivíduos com 21 e 80 anos, dividindo os enfermos que faziam uso de midazolam e o grupo que fazia uso de cetamina, o grupo de enfermos que fizeram uso de cetamina apresentaram melhora mais significativa do que os que fizeram utilização de midazolam. Da mesma forma, Ochs-Ross et al (2019) em sua pesquisa analisou maior eficácia da cetamina, em comparação com um controle ativo (midazolam).

O mecanismo de ação da cetamina não está totalmente esclarecido, mas pesquisas sobre a fisiopatologia do transtorno de humor resistentes ao tratamento relatam disfunções na transmissão glutamatérgica, juntamente com atrofia sináptica e dendrítica, em circuitos neurais que modulam comportamento emocional (Daly et al, 2017). Os estudos apontam que seu mecanismo de ação também baseia-se no antagonismo dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos do tipo N-metil-D-aspartato.

Em seus estudos Grunebaum et al. (2018) e Murrough et al (2013) encontraram que a cetamina demonstrou efeitos antidepressivos rápidos em um desenho de estudo otimizado, apoiando ainda mais a modulação do receptor NMDA como um novo mecanismo para melhora acelerada em formas graves e crônicas de depressão. Assim como Phillips et al (2018), em sua pesquisa testou infusões repetidas de cetamina e comprovou os efeitos antidepressivos cumulativos e sustentados. Em contrapartida, Ochs-Ross et al em seu estudo (2019) avaliou os benefícios da utilização da cetamina em pacientes idosos, e verificou a necessidade de mais estudos da cetamina em indivíduos da terceira idade, devido maior número de comorbidades e por possuírem maior chance de desenvolverem problemas neurocognitivos. Woolsey et al (2022), observou que a cetamina quando combinada com eletroconvulsoterapia (ECT) não reduziu o número de sessões de ECT necessárias para atingir uma redução de 50 ou 25% nos escores Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), não afetando não os parâmetros hemodinâmicos durante o tratamento com ECT.

Já Popova et al (2019) analisou que os enfermos de sua pesquisa alcançaram clinicamente e significativamente melhora em sintomas depressivos após a mudança para spray nasal de esketamina. Assim como, Daily et al (2017) observou um efeito de tratamento significativo com a utilização da esketamina intranasal, evidenciado pela mudança no total da escala MADRS, com uma relação entre a dose de esketamina e resposta antidepressiva observada após 1 semana de tratamento.

De acordo com estudos de Correia-Melo et al. (2019) e Phillips et al. (2018) os efeitos colaterais mais frequentes foram sintomas dissociativos como desrealização e despersonalização, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, tontura, boca seca e

dor de cabeça. Nenhum evento adverso grave foi relatado durante a avaliação dos estudos. Os efeitos colaterais foram de curta duração e a melhora clínica foi mantida por até 6 semanas com terapia farmacológica combinada em um acompanhamento não controlado.

4 CONCLUSÃO

A maioria dos artigos revisados para esta revisão de literatura demonstram o sucesso de infusões de cetamina, a esquetamina e o midazolam no tratamento rápido de transtorno depressivo maior resistente (DRT). Nesse sentido, grande parte dos pesquisadores discute as taxas de suicídio relacionadas à depressão, considerando assim, o efeito antidepressivo da cetamina hábil é de extrema importância para casos do DRT com ideação suicida, pois os tratamentos convencionais implicaram em mais tempo para oferecer resultados antidepressivos.

Em suma, a maioria dos pacientes resistentes ao tratamento em um evento depressivo maior mostraram uma resposta antidepressiva rápida a um único tratamento de cetamina. Análises futuras são imprescindíveis para avaliar as implicações antidepressivas da cetamina, além de uma única aplicação e caracterizar seu perfil de segurança a longo prazo, assim como bom senso dos médicos ao prescrever a cetamina para indivíduos com DRT, visando a individualidade e as necessidades de cada paciente.

REFERÊNCIAS

CORREIA-MELO, F.S. et al. Comparative study of esketamine and racemic ketamine in depression resists treatment. Wolters Kluwer Health, Inc. August 2018. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012414>.

CORREIA-MELO, F.S. et al. Racemic ketamine for treatment-resistant depression in adults: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Journal of Affective Disorders*, November 2019. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.086>.

DALY, E. J. et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*, December 2017. Available in: [doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3739)

GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016) Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 310 Diseases and Injuries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388, 1545-1602.

GRUNEBAUM, M.F. et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial *American Journal of Psychiatry*, April 2018 Available in: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060647>

MASHOUR, G. et al. Intraoperative ketamine for prevention of depressive symptoms after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *British Journal of Anaesthesia*, September 2018. Available in: [10.1016/j.bja.2018.03.030](https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.03.030)

MURROUGH, J.W. et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*, October 2013.

OCHS-ROSS, R. et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression—TRANSFORM-3. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, October 2019. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008>,

PHILLIPS, J. L et al. Single, repeat, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: a randomized trial Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, November 2018. Available in: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070834>.

POPOVA, V. et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blindn Active-Controlled Study. *Am J Psiquiatria*, June 2019. Available in: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>

WOOSLSEY, A. J. et al. Low-dose ketamine does not improve the speed of recovery from depression in electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *Alberta, Canada: Brazilian Psychiatric Association*, January 2022. Available in: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1705>