

Cetamina não possui indicação terapêutica aprovada pela Anvisa para o tratamento da depressão.

Nota Técnica Cebrim/CFF Nº 012012. 06.12.2012

Conselho Federal de Farmácia (CFF)
Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim/CFF)

Nota Técnica n.º 01/2012

Data de elaboração: 06 de dezembro de 2012.

Cetamina não possui indicação terapêutica aprovada pela Anvisa para o tratamento da depressão.

O que é cetamina?

O cloridrato de cetamina é um anestésico intravenoso, comumente empregado em pré-tratamento farmacológico e indução anestésica. Esse agente é usado no momento da intubação, seguido por bloqueador neuromuscular periférico, podendo ainda ser empregado na manutenção da anestesia, o que permite um manuseio mais preciso e seguro das condições do paciente e favorece o uso de menores doses, reduzindo a toxicidade(1).

Suas indicações incluem procedimentos diagnósticos e cirurgias superficiais de curta duração que requerem intensa analgesia. Determina maior equilíbrio cardiovascular, sendo eficaz indutor na presença de choque hipovolêmico(1), além de ser útil no tratamento da asma brônquica, por ser um potente broncodilatador(1)(2)(3).

Quimicamente relacionado à fenciclidina, é o mais potente antagonista glutamatérgico do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) disponível clinicamente. Também atua como agonista alfa e beta-adrenérgico, antagonista muscarínico central, agonista opióide delta e no bloqueio da recaptação de catecolaminas(1). Produz anestesia dissociativa, caracterizada por marcante analgesia superficial, aumento do tônus muscular esquelético, estimulação cardiovascular e estado de catalepsia(2)(1).

Quais os riscos associados ao uso da cetamina?

Ao contrário dos demais anestésicos parenterais, a cetamina aumenta o fluxo cerebral e a pressão intracraniana(1)(2)(3), sendo relativamente

Cetamina não possui indicação terapêutica aprovada pela Anvisa para o tratamento da depressão.

Nota Técnica Cebrim/CFF Nº 012012. 06.12.2012

Conselho Federal de Farmácia (CFF) **Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim/CFF)**

contraindicada em pacientes com risco de isquemia cerebral(2). Seu uso para indução anestésica em pacientes com lesões abertas no olho é controverso, já que a terapia resultou na elevação da pressão ocular em alguns ensaios clínicos(2)(1).

Uma complicação frequente e insatisfatória durante a recuperação anestésica são as manifestações de delírio, como alucinações, sonhos vívidos, e ilusões. Não é um fármaco ideal para pacientes com risco de isquemia miocárdica, pois aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio(1)(2)(3). Pode ainda ocasionar efeitos gastrointestinais como salivação excessiva, perda de apetite, náuseas e vômito(3).

Estudos em animais não mostraram evidência de defeitos congênitos associados à administração de cetamina, no entanto, sabe-se que o fármaco é capaz de atravessar a placenta. A cetamina pode aumentar a frequência das contrações e o tônus uterino, não sendo recomendada em casos de hiperatividade uterina ou suspeita de hipoxia fetal(3).

O uso concomitante com bloqueadores neuromusculares não despolarizantes pode causar depressão respiratória. Há também interação com erva de São João (*Hypericum perforatum*), havendo aumento do risco de colapso cardiovascular; e com halotano, podendo ocorrer queda na pressão arterial(1).

Há justificativa para o uso de cetamina no tratamento da depressão?

Evidências como, anormalidades glutamatérgicas em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), fármacos que possuem como alvos componentes da neurotransmissão do glutamato com propriedades antidepressivas e ansiolíticas, e a eficácia de agentes moduladores do glutamato no tratamento de distúrbios de humor, sugerem que alterações na

Cetamina não possui indicação terapêutica aprovada pela Anvisa para o tratamento da depressão.

Nota Técnica Cebrim/CFF Nº 012012. 06.12.2012

Conselho Federal de Farmácia (CFF) **Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim/CFF)**

regulação da neurotransmissão glutamatérgica contribuem para a patofisiologia do TDM, bem como para os mecanismos de antidepressivos(4).

Glutamato atua pré e pós-sinápticamente por meio da ativação de diversos receptores. Os receptores ionotrópicos de glutamato - o NMDA, o ácido alpha-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e cainato (KA)- são canais que permitem o influxo de íons para a célula, regulando a polarização da superfície neuronal, o que ativa cascatas de sinalização intracelular. Acredita-se que NMDA e AMPA estejam diretamente envolvidos nas ações antidepressivas da cetamina(4).

Estudo de Berman *et al.*, publicado em 2000, encontrou melhora nos sintomas depressivos de sete pacientes com TDM, resistentes ao tratamento principal, dentro de 72 horas após a administração de cetamina. Em 2006, foi encontrado por grupo de Zarate, em estudo randomizado, duplo cego e controlado, um efeito antidepressivo rápido, robusto e relativamente sustentado, com início em 2 horas e duração de uma a duas semanas, após a infusão de cetamina em pacientes com as mesmas características(5).

A ação rápida da cetamina foi obtida com administração de doses únicas intravenosas e subanestésicas de cetamina 0,5 mg/kg, durante 40 minutos. Mais de 70% dos pacientes responderam com 50% de melhora 24 horas após a infusão, e, cerca de 35% mostraram uma resposta sustentada após uma semana. Segundo Zarate *et al.*, as taxas de resposta obtidas com cetamina, após 24 horas, são comparáveis às relatadas após seis a oito semanas de tratamentos antidepressivos baseados nos padrões monoaminérgicos(4).

Cetamina é um agente anestésico dissociativo, que causa alteração da função mental transitoriamente em doses subanestésicas, incluindo efeitos dissociativos e psicotomiméticos. Esses efeitos são usualmente leves a moderados nas doses usadas na clínica, nos estudos antidepressivos. No entanto, eles podem ser mais pronunciados em uma minoria de casos. A cetamina é também uma droga com potencial para abuso, e ambos os estudos

Cetamina não possui indicação terapêutica aprovada pela Anvisa para o tratamento da depressão.

Nota Técnica Cebrim/CFF Nº 012012. 06.12.2012

Conselho Federal de Farmácia (CFF)
Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim/CFF)

realizados, clínicos e pré-clínicos, levantaram preocupação acerca do potencial neurotóxico da cetamina e outros antagonistas NMDA, particularmente quando ela é administrada em doses elevadas e por longo período. Feitas essas considerações, futuras pesquisas clínicas com a cetamina devem ser procedidas com cautela. Devem ser também levados em consideração, os potenciais riscos e benefícios para os pacientes com transtorno depressivo maior(5).

É recomendado que se tenha cuidado na interpretação dos resultados dos estudos realizados. Muitos fatores de confusão e conceitos pré-formados podem existir devido à falta de randomização, cegamento e emprego de grupos controle. Além disso, há riscos inerentes ao uso de cetamina. Quando administrados em níveis anestésicos, os efeitos neuropsiquiátricos são significativos, podendo ainda resultar em eventos como diplopia, vertigem, nistagmo, taquicardia e hipertensão. Cetamina também possui potencial de abuso, sendo conhecida sua utilização para fins recreativos(6).

Investigações adicionais e ensaios clínicos controlados, com distribuição aleatória, são necessários para estabelecer firmemente a eficácia comparativa e a segurança de cetamina como terapia antidepressiva ou ansiolítica. É fato que uma ação rápida, segura, e eficiente, no tratamento para esse tipo de distúrbio, é necessária, a fim de melhorar a qualidade terapêutica e de evitar riscos associados ao período de latência para resposta. Portanto, denota-se a importância de tais pesquisas com cetamina visando à compreensão do papel do glutamato na fisiopatologia da depressão e da ansiedade(6).

A cetamina já possui registro aprovado na Anvisa para uso como medicamento para tratar a depressão?

Não. Atualmente, a indicação terapêutica aprovada sanitariamente para a cetamina, é para utilização como anestésico. O uso da cetamina como

Cetamina não possui indicação terapêutica aprovada pela Anvisa para o tratamento da depressão.

Nota Técnica Cebrim/CFF Nº 012012. 06.12.2012

Conselho Federal de Farmácia (CFF) **Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim/CFF)**

tratamento para a depressão, ainda está na fase de estudos clínicos. Dessa forma, o seu uso com esta indicação, é considerado, atualmente, como *off-label*¹(7).

Elaboração: Alessandra Russo de Freitas (Farmacêutica Cebrim/CFF) e Ágata Nogueira D'Áurea Moura (acadêmica do curso de Farmácia e estagiária do Cebrim/CFF).

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010. [Internet]. 02 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. Recuperado de: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006.
3. Drugdex System [Internet]. Estados Unidos: Thomson MICROMEDEX; Recuperado de: <http://www.thomsonhc.com/>
4. Machado-Vieira R, Salvadore G, DiazGranados N, Zarate CA. Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacol Ther.* 2009;123(2):143–50.
5. Murrough JW. Ketamine as a Novel Antidepressant: From Synapse to Behavior. *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS.* fevereiro de 2012;91(2):303–12.
6. Irwin SA, Iglewicz A. Oral Ketamine for the Rapid Treatment of Depression and Anxiety in Patients Receiving Hospice Care. *Journal of Palliative Medicine.* 2010;13(7):903–8.
7. Off label use: a mistake or a need? *Revista de Saúde Pública.* Abril de 2012;46(2):395–7.

¹ Usa-se o termo *off label* para se referir ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no País, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).