

O USO DE CETAMINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM TENDÊNCIAS SUICIDAS, UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Use of ketamine in treatment of people with suicidal tendencies

Danilo Barcellos Nogueira¹, João Pedro de Barros Moretzsohn¹, Luisa Medeiros Soares¹, Marcela de Moura Rezende¹, Ricardo Augusto Arcanjo Oliveira¹, Cristiane Rodrigues Correa²

RESUMO

INTRODUÇÃO: O suicídio é um tema muito debatido, sendo diferentes conclusões sobre a causa e impactos desse ato. Na constante busca por um tratamento, fármacos tentam minimizar a tendência suicida. **OBJETIVO:** Revisar estudos envolvendo o uso da cetamina para o tratamento de pacientes com tendências suicidas, discutindo-se seu mecanismo de ação, sua relação tempo-efeito e analisando a eficácia deste tratamento em diferentes estudos. **MÉTODOS:** Revisão literária integrativa de artigos dos bancos de dados SciELO, PubMed, NIBC e Lilacs, utilizando como palavras-chaves os termos “ketamine”, “suicide ideation” e “depression”, publicados entre 2008 e 2017. **RESULTADOS:** Os estudos demonstraram uma rápida diminuição nos níveis de ideação suicida após a administração sub-anestésica de cetamina. Para a medição desse comportamento os trabalhos analisados utilizaram escores como o MADRS, HDRS e BDI, comparando o uso da cetamina com outras drogas, com placebo e em diferentes dosagens. **CONCLUSÃO:** Foi possível compreender a relação tempo-efeito da cetamina e observar que, em geral, a terapia mostra efeitos positivos para a redução da ideação e do comportamento suicida. Além disso, a infusão dessa droga, apresentou importância estatística quando comparada ao efeito placebo e ao uso do midazolam; ademais, apresenta não só uma redução do impulso suicida, mas também uma redução da idealização suicida em sua totalidade. Importante ressaltar a necessidade de mais estudos envolvendo as discussões acerca dessa temática, para que seja possível melhor vislumbrar comparativamente as vantagens e desvantagens da utilização desse fármaco.

Palavras-chave: Suicídio. Ideação suicida. Depressão. Cetamina. Transtornos de adaptação. Tentativa de suicídio.

¹ Acadêmico (a) do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

² Docente da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

Autor Correspondente: Cristiane Rodrigues Corrêa, Rua Olavo Bilac 912, Santa Mônica, Belo Horizonte- MG; crisrcorrea@gmail.com; (31) 971757815

ABSTRACT

INTRODUCTION: Suicide is a very debated issue, coming to different conclusions about its cause and impact. In the constant searching for an appropriated treatment, drugs have tried to decrease the suicidal tendencies. **OBJECTIVES:** To review studies involving the use of ketamine for the treatment of patients with suicidal tendencies, discussing its mechanism of action, time-effect relationship and analyzing the efficacy of this treatment in different studies. **METHODS:** Integrative review of articles from the SciELO, PubMed, NIBC and Lilacs databases, using as key words the terms "ketamine", "suicide ideation" and "depression", published between 2008 and 2015. **RESULTS:** The studies demonstrated a rapidly decrease in the suicide ideation after administration of subanesthetic doses of Ketamine. To measure this behavior, the works analysed in this study utilized scores as MADRS, HDRS and BDI, to compare the use of ketamine with other drugs, placebo or in different dosages. **CONCLUSION:** It was possible to understand the time-effect relationship of Ketamine and to observe that, in general, the therapy shows very positive effects for the reduction of suicidal ideation and suicidal behavior. In addition, administration of ketamine showed a clear improvement not only in the reduction of suicidal impulse, but also in suicidal ideation when compared to the placebo or midazolam. It is important to emphasize that it is necessary to carry out more studies about this subject, in order to make clear the advantages and disadvantages on the use of Ketamine in suicidal prevention.

Key words: Suicide. Suicidal ideation. Ketamine. Depression. Adjustment disorders. Suicide Attempt.

INTRODUÇÃO

Introdução ao suicídio - história e epidemiologia

O termo suicídio foi utilizado pela primeira vez em 1737 por Desfontaines, cujo significado tem origem no latim, na junção das palavras "sui" (si mesmo) e "caederes" (ação de matar), ou seja, um ato que consiste em pôr fim intencionalmente à própria vida¹. Para o cristianismo, por exemplo, o suicídio ainda é condenado por ser um grave pecado contra Deus: "O suicídio contradiz a inclinação natural do ser humano a conservar e perpetuar a própria vida"; em Coríntios 3:15 é dito que "Se o que alguém construiu se queimar, esse sofrerá prejuízo; contudo, será salvo como alguém que escapa através do fogo"², o que evidencia a compaixão do Deus cristão com o indivíduo que cometer esse pecado. Essa abordagem difere das religiões nórdicas, que compreendem o suicídio como ato de bravura e, inclusive, de oferenda aos deuses, como relatado nos rituais de "sacrifícios de homens e de animais"³.

Na sociologia, o suicídio foi estudado pelo francês Émile Durkheim (1858-1917), o qual considera cada sociedade predisposta a fornecer um contingente determinado de mortes voluntárias, sendo o suicídio, portanto, "todo o caso de morte que resulta, direta ou indiretamente, de um ato, positivo ou negativo,

executado pela própria vítima, e que ela sabia que deveria produzir esse resultado" (1897)⁴. O sociólogo dividiu os suicídios em três tipos, que foram profundamente estudados: o suicídio egoísta, quando a relação entre o indivíduo e a sociedade se afrouxa, perdendo o sentido de continuar a viver; o suicídio altruísta, quando o ego do indivíduo é difundido em uma sociedade, como o caso dos muçulmanos que colidiram com o *World Trade Center* em 2001; e o suicídio anômico, que acontece em situação de anomia social (com ausência de regras), o que pode ser desencadeado por um contexto que desregula as regras normais da sociedade em questão, como durante a crise econômica de 2008, em que várias pessoas suicidaram⁴.

No âmbito filosófico, o suicídio também é alvo de grandes discursos e estudos entre os filósofos. Arthur Schopenhauer (1788-1860), Friedrich Nietzsche (1844-1900) e Albert Camus (1913-1960) por exemplo, abordam o suicídio em várias de suas obras, contudo, com diferentes posicionamentos. Schopenhauer enxergava a vida como "um pêndulo que oscila entre a dor e o tédio", e, portanto, não entendia o suicídio como algo imoral, como muitos da época; do contrário, acreditava que tirar a própria vida seria de direito de cada indivíduo e uma afirmação enfática da vontade de viver, uma vez que é da fuga dos prazeres, não dos sofrimentos da vida, que a negação da vontade de viver consiste⁵.

Divergentemente, Camus, no ensaio sobre o absurdo do livro *O Mito de Sísifo*, analisa a racionalidade do ato do suicídio e conclui que, apesar das contradições da existência humana, o indivíduo precisa se rebelar e resistir ao que ele chama de Absurdo, que é a divergência entre o que o mundo oferece e o que esperamos dele, classificando, portanto, o suicídio como fruto da irracionalidade humana, uma vez que apenas destrói o homem e não a condição absurda a qual ele estava inserido⁶.

Sigmund Freud (1856-1939), pai da psicanálise e da psiquiatria, discutiu em seus estudos a existência de "pulsões", impulsos internos capazes de direcionar o comportamento de cada indivíduo. Dessa forma, um ser humano possui normalmente "pulsões de morte", ou seja, o desejo de morrer; entretanto, as outras pulsões que mantêm o desejo de viver dessa pessoa devem o sobrepôr comumente. Caso haja uma deturpação no equilíbrio entre essas pulsões, o que pode ser fomentado pela melancolia, por exemplo, o indivíduo pode idealizar sua pulsão, planejar e tentar suceder em sua morte, até efetivar o ato⁷.

A análise da epidemiologia do suicídio elucida a gravidade do ato. Apesar do suicídio ser uma prática relativamente rara na sociedade contemporânea, os índices já atingiram patamares que, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o classificaria como prioridade global. O número anual de suicídios devidamente notificados gira em torno de 900.000, porém, se considerado todos os índices de comportamentos suicidas, estima-se que o número de tentativas de autoextermínio pode chegar entre 5 a 29 milhões, aproximadamente⁸. O suicídio mata, em média no Brasil, 24 pessoas por dia e esse número é comprovadamente subnotificado⁹.

Discriminando o autoextermínio entre gêneros, percebe-se que as maiores taxas de mortalidade por suicídio se dão entre homens jovens – 15,0 homens a cada 100.000 pessoas por ano, ao passo que 8,0 mulheres a cada 100.000 pessoas por ano, de acordo com a OMS; entretanto, as mulheres os superam nos números de tentativas. Acredita-se que o sexo masculino tem essa eficiência explicada pela maior acessibilidade a meios mais letais, como enforcamento e armas de fogo, ao passo que as mulheres preferem meios menos letais, como a auto-intoxicação medicamentosa. Outra possível explicação para a menor taxa de mortalidade feminina seria por uma menor resistência, em relação à população masculina, à procura de serviços de saúde mental, como psicólogos⁸.

Sob uma óptica comportamental e social, por fim, o suicídio demonstra ter uma íntima ligação com os laços interpessoais, o que pode ser comprovado a partir de um menor índice de suicídios em períodos de guerra, quando, apesar da miséria e violência, há, geralmente, um estreitamento das relações em torno de um objetivo

comum. Contudo, durante períodos de crises econômicas, há notável aumento dos índices de suicídio, o que pode ser explicado pelo enaltecimento de valores mais individualistas vinculados à natureza da crise⁹.

Introdução aos tratamentos do suicídio existentes e à cetamina

A cetamina foi desenvolvida em 1962 por Calvin Lee Steves no laboratório de Química Orgânica da Wayne State University, localizado nos Estados Unidos da América (EUA) e teve seu primeiro uso vinculado a injeções veterinárias. Posteriormente, foi aperfeiçoada e utilizada em soldados americanos na Guerra do Vietnã devido a sua propriedade anestésica. Já na década de 90, a cetamina se popularizou como uma droga ilícita, de forma que em 1999 foi incluída na lista de substâncias controladas nos EUA. Esse contexto está relacionado à descrições de usuários de que, em doses muito altas, é possível experimentar um efeito como estar “fora do corpo” ou “de quase morte”¹⁰.

A farmacocinética da cetamina está relacionada com a diminuição na ação excitatória dos neurônios no sistema nervoso central (SNC). A maior parte dos neurônios excitatórios do SNC são neurônios liberadores de glutamato, sendo este sistema chamado de sistema glutamatérgico. Acredita-se que este sistema esteja superativado em diferentes condições psíquicas, incluindo indivíduos com idealizações suicidas. O mecanismo de ação da cetamina se baseia na ligação desta a sítios presentes nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)-receptores estes que são ativados pelo glutamato, levando a despolarização neuronal, regulando possíveis alterações na excitação do SNC a partir de seu caráter inibitório sobre estes receptores^{11,12}.

A cetamina já é validamente usada para tratar a depressão e transtornos bipolares, que são condições de risco para o suicídio. Quanto à farmacodinâmica, foi comprovado que uma dose subanestésica dessa droga (0,5 mg/kg durante 40 minutos) tem efeitos antidepressivos e de diminuição da ideação suicida em um período que varia de horas a dias. Além disso, ela representa a única classe de medicamentos antidepressivos que modula o sistema glutamatérgico^{11,12}.

Os tratamentos atuais validados para indivíduos com idealização suicida incluem, por exemplo, o uso do lítio (recomendado para o tratamento do transtorno bipolar e da depressão), da clozapina (utilizado em pacientes suicidas esquizofrênicos), do midazolam (fármaco ansiolítico e anestésico) e da eletroconvulsoterapia (indicada para algumas psicopatologias crônicas graves, dentre elas alguns tipos de transtornos depressivos). Apesar da eficácia já

documentada desses tratamentos, há limitações no que tange principalmente ao tempo de resposta ao tratamento, uma vez que são métodos de ação mais lenta. Dessa forma, podem ser menos eficientes ou incapazes de obter êxito no tratamento de um paciente emergencial em franco surto de autoextermínio¹¹. Nesse sentido, o uso da cetamina como terapia farmacológica auxiliar na prevenção ao suicídio se evidencia por 3 razões: a letargia da efetividade dos tratamentos atuais supracitados, a natureza repetente do ato de tentativa de suicídio, que faz com que seja primordial impedir a primeira tentativa de autoextermínio e, por fim, sua letalidade, especialmente no que se refere à causa de morte entre indivíduos jovens⁹.

Essa pesquisa se torna fundamental uma vez em que o conhecimento acerca do tratamento com cetamina para pacientes com tendência suicida estão muito dispersos no contexto médico, de forma a se fazer necessário um artigo de revisão integrativa que contemple informações importantes acerca dessa terapia em um público específico, pacientes com tendências suicidas. Portanto, os objetivos deste estudo foram avaliar os efeitos dos tratamentos observados nos estudos à luz dos artigos levantados no processo de revisão de literatura que estudaram o uso da cetamina para o tratamento de pacientes com tendências suicidas e comparar, brevemente, com outros tratamentos já

existentes. Explicar os mecanismos de ação da cetamina na redução da tendência suicida.

MÉTODO

As buscas para a elaboração deste artigo foram feitas nas bases de dados SciELO, PubMed, NIBC e Lilacs, utilizando como descritores os termos em português e inglês “ketamine”, “suicide ideation” e “depression”. Como critério de inclusão foram selecionados artigos publicados entre 2008 e 2017, dando destaque àqueles estudos concluídos nos anos de 2014 e 2017. Os idiomas selecionados para pesquisa foram essencialmente o inglês e o português. Além disso, todos os artigos mediram a ideação suicida por meio de ferramentas previamente aprovadas e testadas. Sobre o tipo de estudo, foram selecionados apenas Relatos de Caso, Estudos Abertos, Ensaios Clínicos Aleatorizados e Estudos Longitudinais. Ademais, todos os artigos apreciados apuraram pessoas que já apresentavam algum grau de transtorno psíquico prévio.

RESULTADOS

Os principais dados obtidos nos referenciais teóricos utilizados neste trabalho podem ser analisados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados dos principais referenciais teóricos utilizados neste trabalho

Autor/Ano	Título	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
Ballard <i>et al.</i> (2014) ¹²	Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: Relationship to reductions in depression and anxiety	Longitudinal n=133	Avaliar se a cetamina tem um impacto em pensamentos suicidas, independente de sintomas depressivos e de ansiedade	Após 230 minutos da infusão as correlações do pensamento suicida com a depressão e a ansiedade (valor-p<0,05) e a ideia suicida diminuiu no grupo de intervenções comparando com o grupo controle (valor-p=0,001). Após vinte e quatro horas da infusão de cetamina, os escores de comportamento suicida diminuíram em cerca de 2 pontos em uma escala de 0 a 6 (valor-p<0,001). Associações implícitas de suicídio também diminuíram (valor-p=0,003). As reduções continuaram por doze dias com as doses repetidas de cetamina (valor-p<0,001)
Price <i>et al.</i> (2009) ¹³	Effects of Intravenous Ketamine on Explicit and Implicit Measures of Suicidality in Treatment-Resistant Depression	Estudo Aberto n=26	Comprovar a correlação entre o uso sub anestésico da cetamina e rápidas diminuições nos indícios explícitos e implícitos de suicídio e que infusões repetidas reduziram comportamento suicida explícito rapidamente	A intervenção foi bem tolerada, nas primeiras 24 horas não houve diminuição da ideação suicida, mas após 48 horas a ideação suicida mostrou variações significativas (valor-p=0,047). O escore de ideação suicida foi menor em pacientes que tiveram administração de cetamina ao comparados com os que foram medicados com midazolam (valor-p =0,05)
Murrough <i>et al.</i> (2015) ¹⁴	Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial	Longitudinal n=24	Acessar os rápidos efeitos da cetamina em pacientes com ideação suicida no contexto do espectro de desordens psiquiátricas	A ideação suicida diminuiu significativamente nos testes MADRS, HDRS e BDI após 40 minutos e após o segundo dia, principalmente
Zarate <i>et al.</i> (2012) ¹⁵	Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-on Trial	Ensaio Clínico Aleatorizado com Crossover n=15	Replicar achados de que a administração intravenosa da cetamina possui efeito antidepressivo rápido em amostras independentes	

(Continuação)

Autor/Ano	Título	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
Larkin & Beatrais (2011) ¹⁶	A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department	Estudo Aberto n=14	Provar que a cetamina causa um efeito antidepressivo rápido em pacientes resistentes ao tratamento de depressão, transtorno bipolar e ideação suicida	Os escores diminuíram em níveis significantes após 40 minutos e o efeito perdurou por 10 dias
Berman <i>et al.</i> (2000) ¹⁷	Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients	Ensaio Clínico Aleatorizado com Crossover n=8	Determinar se a cetamina possui efeito antidepressivo em pacientes com depressão	Os sintomas de ideação suicida diminuíram durante o tratamento com a cetamina (valor-p=0,02), enquanto não houve melhora com uso de placebo
Gioannis & Leo (2014) ¹⁸	Oral ketamine augmentation for chronic suicidality in treatment-resistant depression	Relato de caso	Descrever a administração oral da cetamina como tratamento complementar em pacientes com ideação suicida crônica e, no mínimo, duas tentativas de autoextermínio prévias	O primeiro relato de caso mostrou uma diminuição do escore MADRS de ideação suicida de 4 pontos para 1 ponto (escala de 6 pontos). O segundo relato mostrou um decréscimo de 4 para 2 pontos no mesmo escore
Zigman & Blier (2013) ¹⁹	Urgent Ketamina Infusion Rapidly Eliminated Suicidal Ideation for a Patient With Major Depressive Disorder A Case Report	Relato de caso	Relatar o uso clínico de urgência da cetamina em pacientes psiquiátricos com resistência a tratamento, piora nos sintomas de depressão e ideação suicida	O escore de ideação suicida diminuiu de 9 pontos para 0 ao ser administrado em situação de urgência. Os efeitos permaneceram por 8 dias

DISCUSSÃO

O mecanismo de ação da cetamina no tratamento do suicídio

Considerando a farmacologia da cetamina tem-se que é um antagonista não-competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Esses compõem o sistema glutamatérgico, o maior sistema excitatório do sistema nervoso central (SNC) humano, que está envolvido em funções cognitivas fundamentais como o aprendizado e a memória. As terminações glutamatérgicas estabelecem sinapses em altas proporções com espinhas dendríticas, que desempenham papel majoritário em funções integrativas complexas e sobre as quais existem maiores indícios de plasticidade morfofuncional^{14,20}.

O sistema em questão tem o glutamato como principal neurotransmissor e é composto por receptores metabotrópicos e ionotrópicos. Os primeiros agem através de segundos mensageiros via ativação da proteína C, enquanto os últimos favorecem a despolarização neuronal ao permitir a entrada de Na⁺ e Ca²⁺ por seus canais iônicos quando ativados. Os receptores NMDA são sofisticados neuroreceptores ionotrópicos com importante atuação no que se refere à plasticidade neuronal, incluindo os mecanismos de “long-term potentiation” (LTP), sinaptogênese e excitotoxicidade. Sabe-se que alterações neste sistema estão relacionadas a uma série de doenças neurológicas e de transtornos psiquiátricos como transtornos obsessivo-compulsivo e afetivo bipolar, entre outros¹⁴.

No que se refere às tendências suicidas, revisões da literatura indicam que a cetamina ou outros moduladores de receptores NMDA representem uma base promissora no que diz respeito ao seu rápido tratamento. Sugere-se que, em doses subanestésicas, a cetamina seja capaz de aumentar os níveis de glutamato, sustentando um mecanismo importante, já que atua frente às alterações encontradas na regulação e expressão deste neurotransmissor em pacientes que sofrem de transtorno depressivo maior (relacionado às tendências suicidas) e frente às anormalidades nos receptores NMDA e em outros componentes do sistema glutamatérgico encontradas em pacientes que morreram por suicídio. Também foi encontrada anormalidade de ciclo glutamato-glutamina-ácido gama amino-butírico em pacientes com tendência suicida²¹.

Apesar de ainda não se ter certeza a respeito dos mecanismos de ação da cetamina frente à depressão e às tendências suicidas, os dados disponíveis na literatura sugerem que este estaria ligado ao fato de que, nos transtornos depressivos, tem-se uma desregulação/um desequilíbrio entre a neurotransmissão excitatória e a inibitória, que, possivelmente, pode ser corrigida por substâncias com ação na ativação, potenciação ou bloqueio de receptores glutamatérgicos. A cetamina, no caso, tem grande poder de atuação por inibição da transmissão excitatória por antagonismo, bloqueando os receptores NMDA por ligação ao sítio da fenciclidina (PCP), localizado no interior do canal iônico, contribuindo assim no reajuste do equilíbrio entre inibição e excitação frente a alguma excessiva atividade dos receptores NMDA^{21,22}.

Ainda que o mecanismo de ação da cetamina não esteja completamente esclarecido, algumas evidências direcionam para o âmbito de uma ação anti-inflamatória por meio da via do ácido quinurênico. Isso se deve ao fato de que a inflamação pode estar associada a um aumento na conversão de ácido quinolínico para ácido quinurênico. Estas são substâncias modulatórias dos canais NMDA produzidas no SNC sendo o primeiro um agonista dos receptores NMDA e, o segundo, um antagonista. Como consequência dessas alterações de proporção, tem-se a estimulação aumentada dos receptores NMDA. É válido ressaltar, ainda, que foram encontrados níveis mais altos de marcadores inflamatórios em pacientes suicidas quando comparados a pacientes não suicidas e que existem fortes indícios de que citocinas e interferon- β induzem depressão e tendência suicida. Esses últimos fatos evidenciam uma relação de causalidade entre inflamações e os quadros depressivos e casos de idealização suicida²³⁻²⁸.

Neste mesmo âmbito das evidências dessa relação de causalidade supracitada, houve ainda um estudo que encontrou níveis aumentados de citocinas, como interleucina-6 no fluido cérebro-espinhal de pacientes que tentaram suicídio²⁹. Valendo ressaltar ainda, que estudos recentes constataram uma relação entre a questão do suicídio e a ativação imune cerebral. A respeito disso, um estudo encontrou ativação microglial de tecido cerebral pós-morte em vítimas de suicídio²⁶. Apesar de todas as indicações e evidências supracitadas, o assunto em questão ainda necessita de

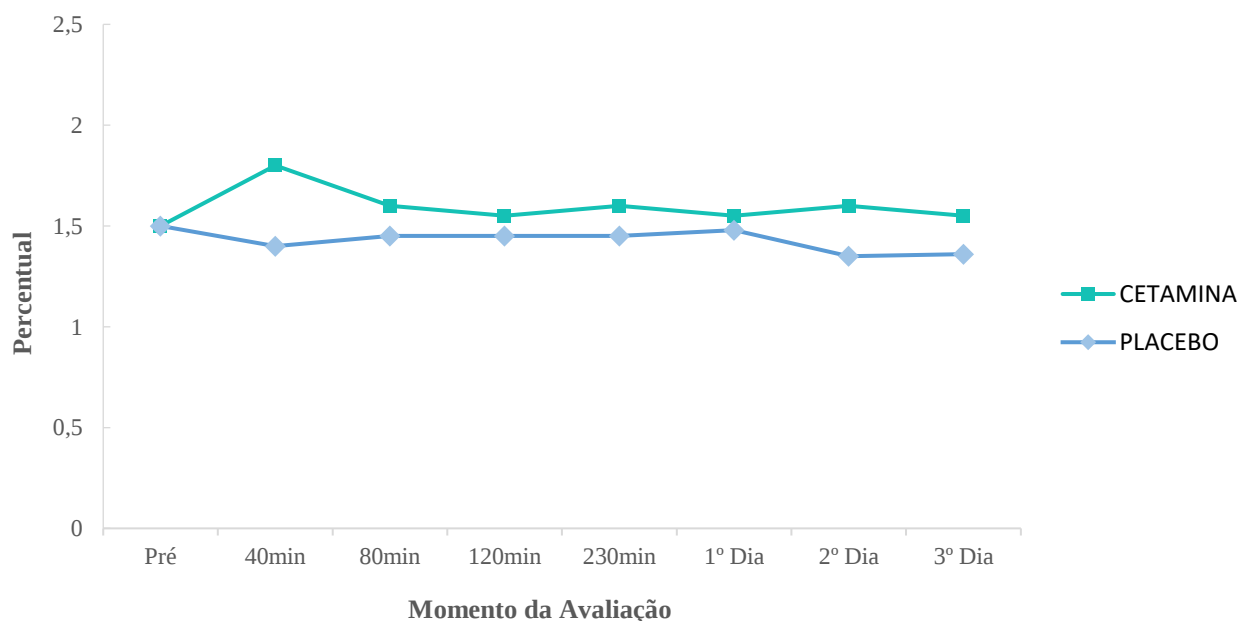
mais pesquisas para que o tema possa ser aprofundado e se tenha conclusões mais precisas acerca do uso e ação da cetamina no tratamento de suicídio¹².

Resultados e efeitos da terapia

A eficácia da terapia da dose sub-anestésica de cetamina pode ser evidenciada ao analisar a comparação realizada por Ballard *et al* (2014)¹² e por Murrough *et al.* (2015)¹⁴, na qual o efeito do fármaco foi contrastado com placebo e midazolam (agente anestésico psicoativo), respectivamente. Ballard e colaboradores (2014), em seus estudos, aplicaram um teste placebo controlado com um grupo amostral de 39 indivíduos com algum histórico de idealização suicida, com escore maior do que 0 no questionário *Scale for Suicide Ideation* (SSI), e selecionou especificamente os itens do questionário SSI que medem a vontade de viver e morrer do entrevistado para comparar a eficácia do medicamento como análise final. A escolha por esses dois itens se justifica uma vez que estudos comprovaram a relação entre seus resultados e uma taxa assertiva de previsão suicida¹⁴.

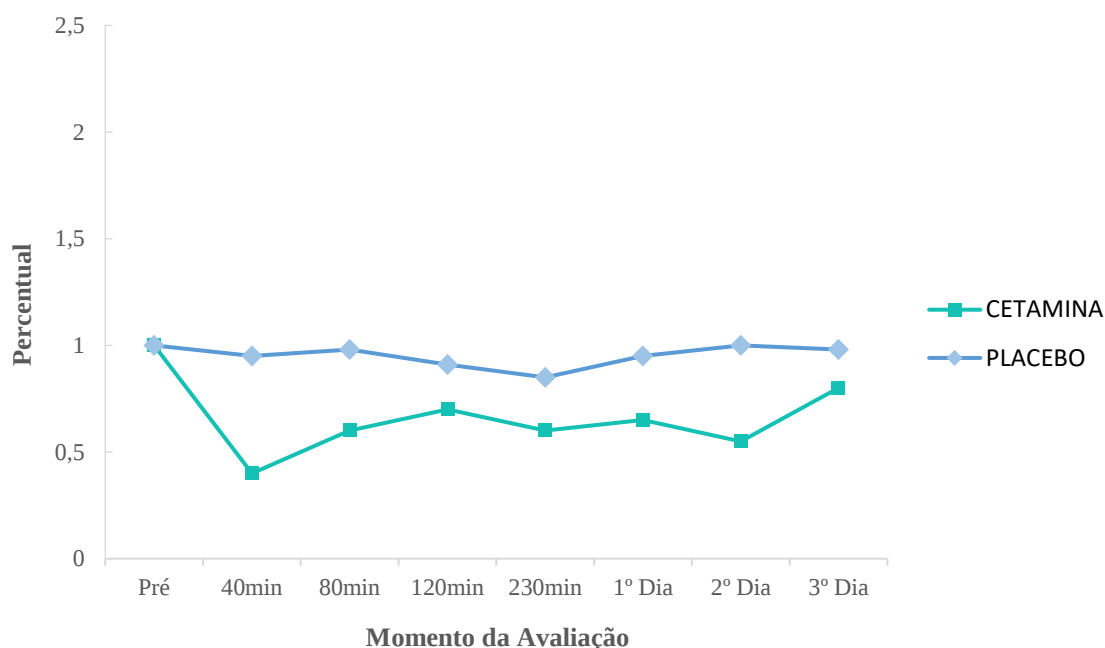
A infusão de cetamina foi associada a uma maior vontade de viver e uma menor vontade de morrer (valor- $p < 0,001$) quando comparada ao placebo, como mostram os gráficos 1 e 2. Os indivíduos foram acompanhados e tiveram o teste reaplicado 8 vezes, começando 60 minutos antes da infusão e terminando 3 dias depois¹².

Gráfico 1 - Comparação entre desejo de viver nos participantes submetidos ao tratamento com Cetamina e ao Placebo



(Adaptado de BALLARD, *et al.*, 2014)¹²

Gráfico 2 - Comparação entre desejo de morrer nos participantes submetidos ao tratamento com Cetamina e ao Placebo



(Adaptado de BALLARD, et al., 2014)¹²

Murrough e colaboradores (2015), por outro lado, compararam os efeitos da cetamina com os do medicamento, midazolam, em um estudo randomizado e controlado em 24 pessoas com idealização de autoextermínio, que obtiveram um escore de 4 ou mais no questionário *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) para examinar a eficácia de uma dose única de cetamina (0,5 mg/kg) em reduzir a idealização suicida. Para comparar os efeitos, foi aplicado aos participantes o questionário *Brief Symptom Inventory* (BSI) e MADRS. Os indivíduos tiveram os testes aplicados 5 vezes, começando imediatamente antes da infusão e terminando 7 dias depois, e, divergentemente do esperado, os resultados não tiveram diferenças estatísticas consideráveis nas primeiras horas do tratamento (valor-p > 0,05), sendo percebidas na marca de 48 horas após a infusão durante a aplicação do questionário BSI (valor-p = 0,047) e na marca de 24 horas, durante a aplicação do questionário MADRS (valor-p = 0,05)¹⁴.

Além disso, Murrough e colaboradores (2015) encontraram resultados referentes a efeitos colaterais,

de modo a detectarem manifestações que não eram descritas ou associadas com a cetamina. Para essa medição, foi utilizada a *Concise Associated Symptom Tracking Scale* (CAST), que possui 5 subescalas e que detectou alterações na irritabilidade, ansiedade, mania, insônia e pânico. Os efeitos que tiveram diferença estatística positiva sobre o midazolam foram a diminuição da irritabilidade e do pânico (valor-p < 0,05)¹⁴.

Apesar de não haver diferenças significativas entre os efeitos colaterais negativos da cetamina e do midazolam, existem alguns itens listados que devem ser levados em consideração por sua alta taxa de ocorrência em ambas as medicações. Ressalta-se que enxaqueca, tontura, náusea, diarreia e ansiedade foram citados por Murrough e colaboradores (2015) como os principais efeitos do midazolam, ao passo que enxaqueca, tontura, ansiedade, má concentração, má coordenação e agitação são os mais latentes no uso da cetamina. Os dados percentuais de participantes que apresentaram os principais sintomas listados estão representados na Tabela 2¹⁴.

Tabela 2 - Dados percentuais dos efeitos colaterais negativos dos participantes

Efeito	Midazolam (n = 12)	Cetamina(n = 12)
Enxaqueca	0,25	0,583
Tontura	25%	16,70%
Náusea / Vômito	0,25	0,083
Diarreia	25%	0
Ansiedade	0,167	0,167
Má Concentração	8,30%	16,70%
Má Coordenação	0	0,167
Mal estar	0	16,70%
Agitação	0	0,167
Boca Seca	16,70%	0
Dor no peito	0,167	0

(Adaptado de Murrough, *et al.*, 2015)¹⁴

Larkin e Beutrais (2011) recrutaram, em estudo realizado no Hospital de Yale-New Heaven, 14 participantes que pontuaram mais de 24 pontos no MADRS e mais de 2 pontos no SSI e aplicou uma infusão intravenosa de 0,2mg/kg de cetamina durante 1 a 2 minutos. Como resultado, foi observada uma redução dos índices de idealização suicida e de depressão a partir dos 40 primeiros minutos que seguiram a infusão, foi aplicado o questionário MADRS sucessivamente durante os 10 seguintes dias para medir a reação. Observou-se, portanto, uma redução superior a 50% na pontuação dos questionários em 12 dos 14 candidatos. Sobre os escores, constatou-se uma queda considerável, a pontuação média inicial de 3,9 no MADRS-SI (um item do questionário MADRS que avalia a suicidabilidade) caiu para 0,6 ao final do experimento¹⁶.

Price e colaboradores (2009) recrutaram 26 pacientes com resistência ao tratamento e aplicaram uma dose única de cetamina. Houve uma diminuição de cerca de 2 pontos no escore que vai de 0 a 6 do questionário MADRS nas primeiras 24 horas. Já Berman e colaboradores verificaram que em um estudo comparado utilizando cetamina e placebo, houve diferença significativa na diminuição da ideação suicida após 72 horas da infusão de ambos. Esses estudos reforçam o caráter emergencial efetivo da cetamina, mostrando diminuições estatisticamente expressivas da ideação suicida com a infusão dessa droga^{13,17}.

Em Gioannes& Leo (2014), assim como em Zigman & Blier (2013), foi feito relato de caso que demonstrou a importância emergencial da cetamina quanto ao impacto inicial e o tempo de duração do efeito. No artigo de 2013, a diminuição do escore de ideação suicida foi total, ou seja, a ideação suicida foi anulada

com o uso de cetamina por 8 horas, já no artigo de 2014, houve 2 relatos de casos que mostraram uma diminuição do escore embasado no questionário MADRS de 2 pontos em um e 3 pontos em outro, sendo que tal escore vai de 0 a 6^{18,19}.

Finalmente, Zarate e colaboradores (2012), em um experimento aleatorizado cruzado, compararam e acompanharam por 14 dias os sintomas observados em 15 participantes previamente diagnosticados com transtorno bipolar e/ou depressão que foram divididos em grupos que receberiam placebo ou uma infusão intravenosa de 0,5mg/kg de cetamina. Como resultado, observou-se que, a partir de 40 minutos, os índices de sintomas depressivos e de idealização suicida dos participantes que receberam a cetaminareduziram significativamente mais quando comparados com o grupo que recebeu placebo. Para afirmar isso, o questionário MADRS foi aplicado em ambos os grupos sucessivamente (40, 80, 120 e 240 primeiros minutos após a infusão e nos dias 1, 2, 3, 7, 10 e 14 seguintes)¹⁵.

Perspectivas de uso futuro para a cetamina

Atualmente, o país que mais administra a cetamina em pacientes com tendências ao suicídio para uso terapêutico é os Estados Unidos e, conforme foi demonstrado nesse artigo, está obtendo sucesso terapêutico significativo. Para que a cetamina torne-se o principal fármaco destinado à terapia em pacientes com tendências suicidas, alguns desafios deverão ser previamente suplantados. Entre eles, a necessidade de estudos acerca de dosagens e dos resultados de seu uso em associações com outros fármacos, uma melhor compreensão de possíveis efeitos colaterais sobre a

cognição e a senso-percepção, bem como das eventuais consequências do uso repetido, já que os dados disponíveis sugerem efeito rápido³⁰.

CONCLUSÃO

Com essa revisão, foi possível compreender a relação tempo-efeito da cetamina e observar que a terapia mostra efeitos muito positivos para a redução da ideação e do comportamento suicida. Além disso, a infusão dessa droga, apresentou-se mais eficaz na redução de impulsos suicida e na ideação suicida quando comparada ao efeito placebo e ao uso do midazolam. Ainda, neste trabalho foram discutidos aspectos relacionados aos prováveis mecanismos de ação da cetamina no controle da ideação suicida.

Para que seja possível o estabelecimento futuro da cetamina como uma droga no tratamento da ideação suicida relacionada com problemas psiquiátricos, são necessários mais estudos envolvendo as discussões acerca dessa temática. Faz-se necessário, portanto, outras análises mais robustas sobre os efeitos colaterais, vias de administração e dosagens em amostragens maiores, para que seja possível enxergar parametricamente melhor as vantagens e desvantagens da utilização desse fármaco.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais pelo suporte e recursos para a realização deste artigo de revisão.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira ABP, Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa. 5.ed. Brasil: Positivo, 2010, 2222p.
2. A Bíblia Sagrada. Versão de Maciel Araújo. São Paulo (SP): Manole, 1995. Coríntios 3:15.
3. Abram C. Myths of the Pagan North: The Gods of the Norsemen. 1.ed. Nova York, Estados Unidos: Continuum, 2011, 272p.
4. Teixeira RR. Três fórmulas para compreender "O suicídio" de Durkheim. *Interface* 2002;6(11):143-152.
5. Schopenhauer A. *Le monde comme volonté et comme représentation*. 1.ed. Paris, França: P.U.F., 1966, 1634p.
6. Camus A. O mito de Sísifo. 1.ed. Brasil: Bestbolso, 1942, 140p.
7. Freud S. Além do princípio do prazer. 1.ed. Brasil: L&PM, 2016, 144p.
8. Sinyor M, Tse R, Pirkis J. Global trends in suicide epidemiology. *Current opinion in psychiatry* 2017;30(1):1-6.
9. Botega N. Comportamento suicida em número. *Revista Debates* 2010;2(1):9-13.
10. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Frontiers in human neuroscience*. 2016 Nov 29;10:612.
11. Reinstatler L, Youssef NA. Ketamine as a potential treatment for suicidal ideation: a systematic review of the literature. *Drugs in R&d* 2015;15(1):37-43.
12. Ballard ED, Ionescu DF, Voort JL, Niciu MJ, Richards EM, Luckenbaugh DA, et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety. *Journal of psychiatric research* 2014;30(58):6-161.
13. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biological psychiatry* 2009;66(5):6-522.
14. Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, Collins KA, Lapidus KA, Iacoviello BM, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychological medicine* 2015;45(16):80-3571.
15. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biological psychiatry* 2012;71(11):46-939.
16. Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011;14(8):31-1127.
17. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological psychiatry* 2000;47(4):4-351.
18. De Giannini A, De Leo D. Oral ketamine augmentation for chronic suicidality in treatment-resistant depression. *Australian and New Zealand journal of psychiatry* 2014;48(7):686.
19. Zigman D, Blier P. Urgent ketamine infusion rapidly eliminated suicidal ideation for a patient with major depressive disorder: a case report. *Journal of clinical psychopharmacology* 2013;33(2):2-270.
20. Medina A, Escobar M. Sistema glutamatérgico, primera parte. Sinaptología, homeostasis y muerte celular. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2002;31(3):193-218.
21. Stone JM, Erlandsson K, Arstad E, Squassante L, Teneggi V, Bressan RA, et al. Relationship between ketamine-induced psychotic symptoms and NMDA receptor occupancy—a [123I] CNS-1261 SPET study. *Psychopharmacology* 2008;197(3):401-8.
22. Brown GK, Steer RA, Henriques GR, Beck AT. The internal struggle between the wish to die and the wish to live: a risk factor for suicide. *Am J Psychiatry* 2005;162(10):1977-1979.
23. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry* 2009;65(4):296-303.
24. Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2005;10(6):538-44.
25. Frago YD, Frota ER, Lopes JS, Noal JS, Giacomo MC, Gomes S, et al. Severe depression, suicide attempts, and ideation during the use of interferon beta by patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010;33(6):312-6.
26. Steiner J, Bielau H, Brisch R, Danos P, Ullrich O, Mawrin C, et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res* 2008;2(2):151-7.
27. Janelidze S, Mattei D, Westrin Å, Träskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun* 2011;25(2):335-9.
28. Erhardt S, Lim CK, Linderholm KR, Janelidze S, Lindqvist D, Samuelsson M, et al. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology* 2013;38(5):743-52.
29. Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry*. 2009; 66(3):287-92.
30. Silva FC, Dantas RT, Citó MC, Silva MG, Vasconcelos SM, Fonteles MF, et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. *Revista Neurociências* 2010;18(2):227-237.