
Cetamina no tratamento da depressão

Introdução

Os antidepressivos mais comuns aumentam os níveis dos transmissores nas sinapses que se crê terem um papel na depressão. Estes são predominantemente a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, que se crê estarem hipoactivos em regiões do cérebro fortemente implicadas na fisiopatologia da depressão major, como o hipocampo e o córtex pré-frontal [1]. Embora sejam eficazes em alguns casos, demoram várias semanas a produzir efeito e 60% dos doentes não obtêm uma remissão clínica importante e 1/3 não responde à combinação de 2 ou mais antidepressivos, o que define a depressão como resistente ao tratamento [1]. O atraso no efeito e a ausência dele em muitos casos sugere que talvez as alterações induzidas pelos fármacos nos neurotransmissores possam estar longe dos processos mais centrais na génese da depressão [2]. Uma possibilidade de um mecanismo mais central é o glutamato, que é o neurotransmissor excitatório ou activador primário no cérebro. E, efectivamente, estudos mostraram que os inibidores do glutamato podem ter efeitos antidepressivos. Um importante estudo realizado em 2000 revelou o efeito antidepressivo da cetamina (que produz uma subida rápida e transitória do glutamato) administrada por via EV [3]. Vários outros estudos se seguiram. Por exemplo, um estudo randomizado, com controlo com placebo e duplamente cego, que decorreu entre Novembro de 2004 e Setembro de 2005, em doentes com depressão major resistente ao tratamento, mostrou que a cetamina na dose de 0,5 mg/kg em infusão IV produziu um efeito antidepressivo em cerca de 70% dos doentes, com início 2 horas após a infusão e que se manteve significativo por uma semana [4]. A cetamina pode também ser eficaz noutras doenças mentais como reverter a fase depressiva da doença bipolar e no stress pós-traumático [2].

Mecanismo de acção

Como inibidor do receptor N-metil-D-aspartato (RNMDA), presumiu-se que seria por essa via que se produziria o efeito antidepressivo da cetamina. No entanto, a investigação subsequente veio criar muitas dúvidas sobre o mecanismo exacto da cetamina no tratamento da depressão. A cetamina é uma mistura racémica em partes iguais de dois enantiómeros (R)-cetamina (ou arcetamina) e (S)-cetamina (ou escetamina). A escetamina é três a quatro vezes mais potente a bloquear o RNMDA do que a arcetamina. A cetamina tem algumas desvantagens, sobretudo os seus potenciais efeitos indesejáveis (ver Cetamina no tratamento da dor crónica, neste blog). E, na presunção da relevância do bloqueio do RNMDA no controlo da depressão, foi recentemente aprovado pela FDA a escetamina, em *spray* nasal, para o tratamento da depressão resistente em adultos em condições especiais devido aos seus efeitos indesejáveis e o potencial de abuso e uso indevido [5]. No entanto, a arcetamina é várias vezes mais eficiente a reduzir comportamentos depressivos em modelos animais. Além disso, há inibidores mais potentes do RNMDA do que a cetamina que não produzem efeitos antidepressivos. Portanto, o bloqueio daquele receptor não é provavelmente o responsável pelo efeito antidepressivo da cetamina [6].

Em modelos animais detectou-se uma diferença na actividade da cetamina em machos e fêmeas, necessitando estas de doses mais baixas para tratar a depressão do que os machos. Isto não pode ser explicado por haver níveis diferentes de cetamina no cérebro. Contudo, verificou-se que os níveis do metabolito da cetamina hidroxinorcetamina (HNC) estava várias vezes mais alto no cérebro das fêmeas do que no dos machos [6]. A redução do metabolismo da cetamina para HNC reduzia a eficácia do tratamento da depressão e a administração de HNC directamente tem o mesmo efeito na depressão do que a cetamina. Também como com a cetamina, o enantiómero R tem um efeito antidepressivo mais potente do que o S. Um dado adicional é o de que o HNC não inibe o RNMDA.

Tendo-se concluído que o efeito da cetamina na depressão não é mediado pelo RNMDA, permanece a dúvida sobre como actua o HNC. Sabe-se que o HNC, de um modo que se desconhece, aumenta o nível de outra proteína receptora hormonal RAMPA (receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico) nas sinapses, aumentando a actividade neuronal, mas como isso produz um efeito antidepressivo não é claro [6].

O HNC não produz os efeitos indesejáveis da cetamina. É, portanto, uma via promissora de investigação para o tratamento eficaz e rápido da depressão.

Modo de administração

A dose a usar no tratamento da depressão é de 0,5 mg/kg em infusão única de 40 minutos. Espera-se que produza efeito em cerca de 70% dos doentes, com início de acção em 2 horas e com a duração de cerca de 1 semana. Este tratamento deve, no entanto, ser considerado experimental [7].

Referências

1. Aleksandrova LR, Phillips AG, Wang YT. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. *J Psychiatry Neurosci* 2017;42:222-229.
2. <https://www.nimh.nih.gov/about/strategic-planning-reports/highlights/highlight-ketamine-a-new-and-faster-path-to-treating-depression.shtml> (acedido em 01/07/2019).
3. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351–354.
4. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:856-864.

5. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified> (acedido em 01/07/2019).
6. Malinow R. Ketamine steps out of the darkness. *Nature* 2016;533:477-478.
7. Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:268-278.