

SAÚDE PÚBLICA NO SÉCULO XXI: UMA ABORDAGEM SOBRE A MEDICINA



Volume 2

Organizador:

Guillermo Alberto López

EDITORA
OMNIS SCIENTIA



SAÚDE PÚBLICA NO SÉCULO XXI: UMA ABORDAGEM SOBRE A MEDICINA



Volume 2

Organizador:

Guillermo Alberto López

EDITORA
OMNIS SCIENTIA



Editora Omnis Scientia

**SAÚDE PÚBLICA NO SÉCULO XXI:
UMA ABORDAGEM SOBRE A MEDICINA**

Volume 2

1ª Edição

TRIUNFO - PE

2021

Editor-Chefe

Me. Daniel Luís Viana Cruz

Organizador

Prof. Dr. Guillermo Alberto López

Conselho Editorial

Dr. Cássio Brancaloneo

Dr. Marcelo Luiz Bezerra da Silva

Dra. Pauliana Valéria Machado Galvão

Dr. Plínio Pereira Gomes Júnior

Dr. Walter Santos Evangelista Júnior

Dr. Wendel José Teles Pontes

Editores de Área – Ciências da Saúde

Dra. Camyla Rocha de Carvalho Guedine

Dra. Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira

Dr. Leandro dos Santos

Dr. Hugo Barbosa do Nascimento

Dr. Marcio Luiz Lima Taga

Dra. Pauliana Valéria Machado Galvão

Assistente Editorial

Thialla Larangeira Amorim

Imagem de Capa

Freepik

Edição de Arte

Vileide Vitória Larangeira Amorim

Revisão

Os autores



**Este trabalho está licenciado com uma Licença Creative Commons – Atribuição-
NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.**

**O conteúdo abordado nos artigos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de
responsabilidade exclusiva dos autores.**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

S255 Saúde pública no século XXI [livro eletrônico] : uma abordagem sobre a medicina: volume 2 / Organizador Guillermo Alberto López. – Triunfo, PE: Omnis Scientia, 2021.
71 p. : il.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-88958-73-5

DOI 10.47094/978-65-88958-73-5

1. Medicina – Pesquisa – Brasil. 2. Política de saúde – Brasil.
3. Saúde pública. I. López, Guillermo Alberto.

CDD 610

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Editora Omnis Scientia

Triunfo – Pernambuco – Brasil

Telefone: +55 (87) 99656-3565

editoraomnisscientia.com.br

contato@editoraomnisscientia.com.br



PREFÁCIO

Uma das principais finalidades da Saúde Pública é promover a través de programas de prevenção, promoção e proteção o bem-estar da sociedade. Em pleno século XXI, há uma tendência no crescimento de doenças relacionadas a pobreza e aumento de enfermidades não transmissíveis (crônicas e degenerativas) como câncer, doenças cardíacas, vasculares e diabetes, também as lesões provocadas por traumas, acidentes e violência social.

Os avanços tecnológicos proporcionaram mecanismos para o diagnóstico e tratamento das doenças, elevando a sobrevivência dos pacientes, porém, o acesso a esses benefícios, foram distribuídos de forma desigual. Para que haja um atendimento de excelência é necessário que as políticas públicas implementadas por cada governo tenham em conta o equilíbrio entre o físico, o biológico e o social.

Temos uma nova realidade que exige a aplicabilidade de forma multidisciplinar na área de saúde, com foco no paciente. Isto leva o profissional de saúde a ter uma qualificação mais complexa e ampla, com visão não só no assistencial mais também no social e de promoção à saúde.

Isto nos leva a refletir: o que devemos esperar da saúde pública no século XXI? Cabe a nós como cidadãos e partícipes cobrar e exigir a melhoria constante das políticas implementadas pelos governos, e a implementação de programas para uma melhor qualidade de vida da população.

Em nossos livros selecionamos um dos capítulos para premiação como forma de incentivo para os autores, e entre os excelentes trabalhos selecionados para compor este livro, o premiado foi o capítulo 2, intitulado “AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA TERAPIA A LONGO PRAZO COM CETAMINAS PARA PACIENTES COM DEPRESSÃO REFRACTÁRIA”.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....10

O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NA SAÚDE PÚBLICA BRASILEIRA NO SÉCULO XXI

Filipe Evangelista Silva Santos

Amanda de Castro Villela

Bárbara Stéphanie de Macedo Guedes

DOI: 10.47094/978-65-88958-73-5/10-16

CAPÍTULO 2.....17

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA TERAPIA A LONGO PRAZO COM CETAMINA PARA PACIENTES COM DEPRESSÃO REFRATÁRIA

Victória Augusta de Andrade Chaves

Thais Mayumi Komatsu Fukuchi

Rogério Saad Vaz

Tânia Zaleski

Luiz Fernando Petry Filho

Fabício Grenteski

DOI: 10.47094/978-65-88958-73-5/17-30

CAPÍTULO 3.....31

VASCULITE URTICARIFORME: UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Larissa Caroline Rodrigues

Nathália Vieira Tavares

Bruna Albernaz Costa Couto

Gabriela Teixeira Lima

Giovanna Luisa Martins Vargas

Letícia Prieto Trindade

Rafael Marcos Dias Costa

Hellen Kristina Magalhães Brito

Ana Cecília Gonçalves Vilela Costa

Thales Silva Ferreira

Larissa Botelho de Mendonça Santos

Julia Santos Ribeiro

DOI: 10.47094/978-65-88958-73-5/31-40

CAPÍTULO 4.....41

COMPLICAÇÕES HERNIÁRIAS ABDOMINAIS INTERNAS SECUNDÁRIAS EM GESTANTES APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA: UMA REVISÃO DE INTEGRATIVA

Raquel Neres Magalhaes

Juliano Alcântara da Silva Lavezzo

Matheus Ribeiro Cèzar

Vinicius Alves Veloso da Silva

Queila Naiane Passos Ribeiro Fais

Fabiana Cândida de Queiroz Santos Anjos

Priscila Ferreira Barbosa

DOI: 10.47094/978-65-88958-73-5/41-47

CAPÍTULO 5.....48

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS NO PERIPARTO

Ana Júlia Nascimento dos Santos

Pedro Eugênio Araújo Coelho

Paloma Luna Maranhão Conrado

Valda Lúcia Moreira Luna

Pauliana Valéria Machado Galvão

Marcelo Ferreira Leite

George Alessandro Maranhão Conrado

DOI: 10.47094/978-65-88958-73-5/48-58

CAPÍTULO 6.....59

**CARACTERIZAÇÃO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE KIENBÖCK:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Mayra da Rocha Santos Freire

Thiago Rodrigues Lisboa

Wilcler Hott Vieira

Aline Prates Correia

Kawan Moreira Santana

Raério Rocha Leite

Ariel de Almeida Franco

Isis e Silva Teixeira

Sérgio Silva de Freitas

DOI: 10.47094/978-65-88958-73-5/59-68

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA TERAPIA A LONGO PRAZO COM CETAMINA PARA PACIENTES COM DEPRESSÃO REFRACTÁRIA

Victória Augusta de Andrade Chaves¹;

Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná.

<http://lattes.cnpq.br/7228021799555628>

Thais Mayumi Komatsu Fukuchi²;

Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná.

<http://lattes.cnpq.br/7909713493651321>

Rogério Saad Vaz³;

Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná.

<http://lattes.cnpq.br/0970803627299150>

Tânia Zaleski⁴;

Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná.

<http://lattes.cnpq.br/6686459141993683>

Luiz Fernando Petry Filho⁵;

Trialtech, Curitiba, Paraná.

<http://lattes.cnpq.br/1337707650132317>

Fabrizio Grenteski⁶;

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

<http://lattes.cnpq.br/0047736351388412>

RESUMO: Aproximadamente 30% dos indivíduos portadores de depressão não apresentam remissão dos sintomas após múltiplas tentativas (RUSH et al., 2006) terapêuticas. Tem-se como objetivo avaliar o perfil de 18 pacientes submetidos a terapia à longo prazo com cetamina para depressão refratária e com isso, conhecer o perfil sociodemográfico, verificar terapias utilizadas/em uso, analisar dose e tempo de utilização da cetamina e a melhora dos sintomas a partir disso. Além de discutir as particularidades do tratamento em diferentes indivíduos. O estudo foi do tipo retrospectivo, documental, com abordagem quantitativa. Os dados obtidos nos prontuários de 18 pacientes a partir de janeiro de 2017 até fevereiro de 2021. Utilizou-se a Escala de Impressão Clínica Global – Índice de Eficácia para avaliação da resposta à cetamina. A amostra de 18 pacientes os sintomas mais relatados foram melancolia, apatia e angústia. Em relação as medicações, tem-se que 72,2% relataram o uso

prévio ou atual de antipsicóticos, seguidos pelos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. A resposta à terapia com infusão de cetamina teve uma maior frequência de resposta inalterada ou pior e mínima nas primeiras sessões. Ao passo que as respostas inalteradas ou piores e mínimas decresceram, em contrapartida à elevação das respostas moderadas e marcadas. Os dados epidemiológicos encontrados estão de acordo com a literatura. Em relação a diminuição da sintomatologia depressiva, principalmente ideação suicida, observou-se importantes benefícios. Assim, a cetamina mostrou-se uma terapia eficaz para alguns casos, tanto em relação à efeitos antidepressivos quanto à baixa incidência de efeitos adversos durante o tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Cetamina. Depressão refratária. Antidepressivo.

ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF LONG-TERM KETAMINE THERAPY ON RESISTANT-TREATMENT DEPRESSION PATIENTS

ABSTRACT: Approximately 30% of individuals do not present remission of symptoms after multiple therapeutic attempts (RUSH et al., 2006). The objective is to evaluate the profile of 18 patients undergoing long-term therapy with ketamine for refractory depression and, with this, to know the sociodemographic profile, verify therapies used or in use, analyze dose and time of use of ketamine and the improvement of symptoms from that. In addition to discussing the particularities of treatment in different individuals. It is a retrospective, documentary study with a quantitative approach. Data were obtained from the medical records of 18 patients from January 2017 to February 2021. The Clinical Global Impression Scale - Efficacy Index was used to assess the response to ketamine. In the sample of 18 patients, the most reported symptoms were melancholy, apathy, and anguish. Regarding medications, 72.2% reported previous or current use of antipsychotics, followed by selective serotonin reuptake inhibitors. The response to ketamine infusion therapy had a higher frequency of unchanged or worse and minimal response in the first sessions. While the unaltered or worse and minimal responses decreased, in contrast to the increase in moderate and marked responses. The epidemiological data found are in accordance with the literature. Regarding the reduction of depressive symptoms, especially suicidal ideation, important benefits were observed. Thus, ketamine proved to be an effective therapy for some cases, both in terms of antidepressant effects and the low incidence of adverse effects during treatment.

KEY-WORDS: Ketamine. Treatment-resistant depression. Antidepressants.

INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), acomete mais de 300 milhões de pessoas no mundo e é, atualmente, uma questão de saúde pública devido às consequências dessa condição, desde incapacidade de realizar tarefas diárias até ao mais grave desfecho, o suicídio. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018) Assim, com a

sistematização das patologias mentais, diferentes terapias foram desenvolvidas, contudo, nem todos os pacientes são responsivos a elas.

Calcula-se que aproximadamente 30% dos indivíduos não apresentam remissão dos sintomas após múltiplas tentativas (RUSH et al., 2006) que incluem potencialização da terapia utilizando-se combinações com medicamentos de outras classes ou até mesmo dois antidepressivos (CONOLLY, 2008). Nesse sentido, novos sistemas neurais estão sendo alvo de estudos, como o sistema glutamatérgico, com especial enfoque no metabolismo da cetamina nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e a repercussão na rápida redução de sintomas depressivos e consequentemente da ideação suicida (BERMAN et al., 2000; JAVITT, 2004).

A cetamina é um agente anestésico sintetizado em 1962 por Calvin Stevens (SMITH et al., 2002), cuja neurofarmacologia é muito complexa, visto sua atuação vários tipos de receptores – glutamatérgico NMDA e não NMDA, opióides, gabaérgicos, monoaminérgicos e canais de cálcio voltagem dependente –, em diversos locais de ligação (DA SILVA, 2010). As suas propriedades antidepressivas decorrem em virtude principalmente da sua atuação nos receptores NMDA glutamatérgicos de natureza excitatória: liga-se ao receptor com bloqueio de cálcio, impedindo a despolarização da célula (MION; VILLEVIEILLE, 2013).

Os efeitos antidepressivos, sob doses sub-anestésicas, são praticamente instantâneos – cerca de 4 horas (ABDALLAH et al., 2016). Contudo, na literatura disponível carecem estudos que analisem resultados da administração a longo prazo, bem como análise minuciosa de aspectos sociodemográficos, terapias prévias utilizadas, percepção de melhora e efeitos indesejados, aspectos que serão objeto de estudo deste projeto.

Assim, este estudo justifica-se devido à alta prevalência de depressão e os impactos dela, pois configura-se como um problema de saúde pública. Estima-se que cerca de 30% dos pacientes não apresentam remissão dos sintomas após múltiplas tentativas terapêuticas (RUSH et al., 2006). Por isso, a busca por novas opções farmacológicas, em especial a cetamina, é de grande valor principalmente para indivíduos que não responderam às terapias antidepressivas usuais.

Desta forma, tem-se como questão norteadora deste estudo: “Qual a eficácia da terapia com cetamina a longo prazo para pacientes com diagnóstico de depressão refratária?”.

METODOLOGIA

O estudo foi do tipo retrospectivo, documental, com abordagem quantitativa. As fontes de informações de uma pesquisa documental provêm de documentos que ainda não receberam tratamento analítico (LOZADA; NUNES; 2018, p.160), a exemplo de prontuários. Em relação à abordagem retrospectiva, a relação “causa” e “efeito” será estudada de forma inversa, uma vez que os efeitos já ocorreram e avaliar-se-á os impactos destes. O método de interpretação dos dados em abordagem quantitativa dá-se pela análise estatística dos mesmos (LOZADA; NUNES; 2018, p.132) e as variáveis predeterminadas são mensuradas e expressas numericamente (APOLLINÁRIO, 2011, p.150, apud

LOZADA; NUNES; 2018, p.132). O presente estudo cujo CAAE é 35436820.6.0000.5580 foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa no dia 16/06/2020. Fazem parte deste estudo prontuários de pacientes submetidos à terapia com cetamina para depressão e para seleção destes foram utilizados critérios de inclusão e exclusão definidos.

Entre os critérios de inclusão elegem-se: prontuários a partir de janeiro de 2017 até Fevereiro de 2021, de pacientes com diagnóstico prévio de depressão; prontuários de indivíduos a partir dos 18 anos de idade até 70 anos, de ambos os sexos. Ter realizado o tratamento por pelo menos 4 meses.

E entre os critérios de exclusão: Prontuários fora do período estabelecido, e sem diagnóstico prévio de depressão; prontuários de pacientes com idade inferior a 18 ou maior que 70 anos; prontuários de pacientes com outros diagnósticos de transtornos que não a depressão.

A coleta de dados foi realizada em uma clínica médica na Cidade de Curitiba, exclusivamente privada com enfoque principalmente em esquizofrenia, infusão de cetamina, depressão, transtorno bipolar e autismo.

A pesquisa foi desenvolvida a partir da coleta de dados em prontuários e armazenados em planilhas do Excel. As variáveis contempladas foram idade, sexo, estado civil, número de filhos, ocupação, comorbidades, medicações já utilizadas e em uso, diagnósticos psiquiátricos prévios e atuais, quantas classes de antidepressivos já utilizou, dose de cetamina, tempo de tratamento com cetamina, percepção de melhora ou piora com a cetamina, dentre outros pertinentes ao estudo (Apêndice 1).

Para a avaliação da resposta ao tratamento com cetamina foi utilizada a Escala de Impressão Clínica Global – Índice de Eficácia (EICG-IE). Para essa avaliação, o profissional analisa a resposta do paciente comparativamente ao período anterior à aplicação do medicamento, sendo que a resposta pode ser inalterada ou pior, mínima, moderada ou marcada (BUSNER; TARGUM, 2007).

Os dados foram armazenados em planilhas do Microsoft Excel® e as variáveis idade, peso, dose de cetamina, número de sessões e impressão clínica global foram apresentados através de estatística descritiva sendo utilizados os programas Microsoft Excel® e JAMOVI versão 1.6.23.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este estudo abrangeu 18 pacientes, com predomínio do sexo feminino com 61,1% da amostra e 38,8% do sexo masculino. A idade média registrada foi de 47,5 e desvio-padrão de 17,1 anos. Em relação ao peso, a média foi de $68,8 \pm 11,1$ kg, com um intervalo de 50 a 95 kg.

Todos os indivíduos analisados tinham diagnóstico prévio de depressão, um apresentava também transtorno bipolar e um possuía diagnóstico de depressão, transtorno bipolar e transtorno de personalidade.

Os sintomas mais relatados foram melancolia (66,6%), seguido por apatia (55%), e angústia em algum ponto (44,4%). Além destes, houve relatos também de ideação suicida (38,8%), insônia (33,3%), anedonia (27,7%), ansiedade (16,6%), hipobulia (5,5%), diminuição do apetite (22,2%) e

ansiedade (16,6%).

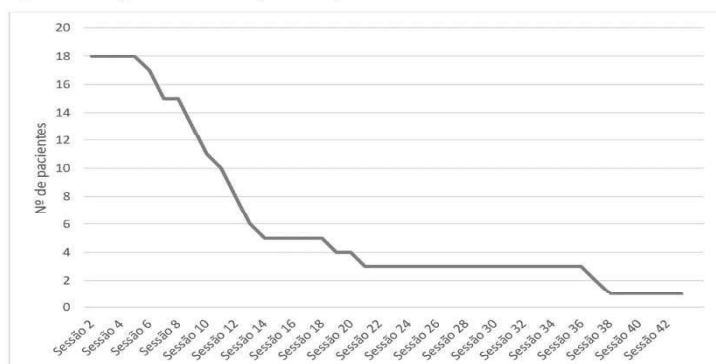
No que tange às medicações em uso ou já utilizadas, tem-se que 13 indivíduos (72,2%) relataram o uso prévio ou atual de antipsicóticos, seguidos pelos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), em uso ou já utilizados por 8 pacientes (44,4%) e pelos anticonvulsivantes e inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), ambas as classes relatadas por 7 pacientes (38,8%). Outras terapias descritas foram benzodiazepínicos (33,3%), estabilizadores de humor (16,6%), inibidores da MAO (5,5%), eletroconvulsoterapia (5,5%), hipnóticos (5,5%), inibidores seletivos da recaptção de dopamina (ISRD) (5,5%) e inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina (ISRN) (5,5%).

No que diz respeito à via de administração utilizada para a infusão, das 273 sessões avaliadas entre os 18 pacientes, a via subcutânea foi predominante em relação à via endovenosa.

Todos os pacientes fizeram o seu tratamento por pelo menos 4 meses com intervalo entre as sessões variável por paciente. Sendo que 18 pacientes realizaram 5 sessões. A partir da 6ª sessão, o número de indivíduos que continuaram a receber a infusão de cetamina diminuiu (Figura 1).

Figura 1: Número de pacientes em relação às sessões.

Figura 3 - Relação do número de pacientes por sessão.



Fonte: elaborado pelas autoras, 2021.

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2021.

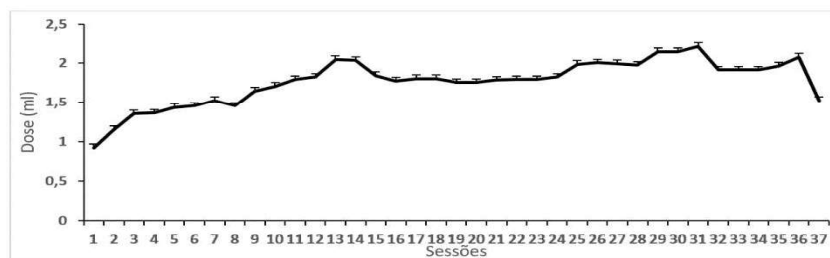
A evolução da dose de cetamina aplicada ao longo das sessões ocorreu de forma crescente, atingindo platôs em determinados intervalos de sessões (16ª a 24ª sessão e 31ª a 35ª sessão).

É possível observar que ao longo das primeiras 4 sessões o valor da dose administrada aumenta de forma relevante, bem como entre a 8ª e 14ª sessão e 28ª e 31ª sessão.

Em média, os indivíduos começaram a primeira sessão com 0,926 ml. A menor dose observada ocorreu também na primeira sessão, sendo de 0,6 ml. Já a dose máxima ocorreu na 31ª sessão, com 2,72 ml.

Figura 2: Evolução da dose de acordo com as sessões.

Figura 4 - Evolução da dose ao longo das sessões.



Fonte: elaborado pelas autoras, 2021.

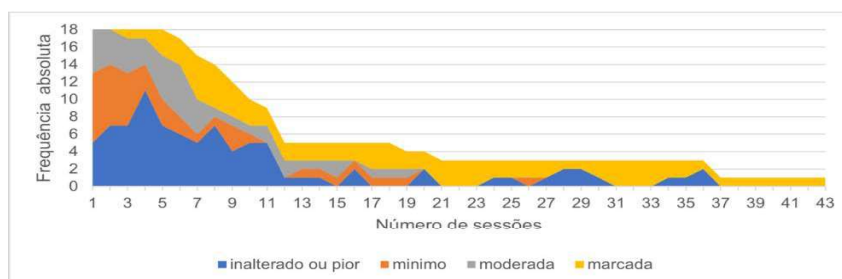
Fonte: Elaborado pelas autoras, 2021.

A resposta à terapia com infusão de cetamina está ilustrada na figura 3. Observa-se uma maior frequência de resposta inalterada ou pior nas 5 primeiras sessões, decrescendo até a 12ª sessão e após isso aparecendo apenas pontualmente.

A resposta mínima seguiu um padrão semelhante de decréscimo ao longo das sessões, porém sua frequência inicial foi maior comparado à resposta inalterada ou pior. Ao passo que as respostas inalteradas ou piores e mínimas decresceram, em contrapartida à elevação das respostas moderadas e marcadas.

Figura 3: Impressão Clínica Global ao longo das sessões.

Figura 5 – Impressão Clínica Global ao longo das sessões.



Fonte: elaborado pelas autoras, 2021.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

A depressão é uma doença de alta prevalência e são vários os tratamentos para essa condição (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018). Sendo uma doença frequente, crônica, onerosa e incapacitante (GREENBERG et al., 2004). Aproximadamente 80% dos indivíduos que receberam tratamento para um episódio de depressão terão um segundo episódio, sendo quatro a mediana de episódios ao longo de toda a vida (ANDERSON, 2000). A duração média de um episódio é entre 16 e 20 semanas, mas 12% dos pacientes tem um curso crônico sem remissão dos sintomas (JUDD, 1997 apud SOUERY, 2007).

Tal como descrito por Oliveira (2010), o conhecimento sobre a relação da depressão com sexo pautou-se pela maior prevalência no sexo feminino. A exemplo disso, nesse estudo houve acometimento de depressão refratária de 61,1% em mulheres. Tal fato pode ser explicado entre várias razões pela dupla jornada de trabalho, na qual as mulheres conciliam o mercado de trabalho com a vida doméstica, as variações hormonais ao longo da vida, a discrepância de gênero perante a sociedade, maior vulnerabilidade e violência física, mental e sexual (MOLINA et al. 2017)

Em relação à faixa etária, tal como relatado por Matos et al. (2017) em um estudo realizado com usuários do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) em tratamento de depressão, a média de idade observada no presente estudo é de 47,5 anos. Essa faixa etária se apresenta em uma fase do ciclo vital em que há comumente outras patologias associadas, as quais muitas vezes impedem a manutenção de atividades domésticas, sociais e econômicas, o que pode acarretar em preocupações constantes, distúrbios de sono e outros transtornos (SIGNOR, 2017; apud MATOS et al., 2017).

No que tange à sintomatologia, os resultados desse estudo foram de encontro ao que Castro e Colet (2013) e Matos et al. (2017) apontaram em seus estudos epidemiológicos em usuários do CAPS. De tal forma, observou-se que melancolia (66,6%), angústia (55,5%), apatia (44,4%) e ideação suicida (38,8%) foram os sintomas mais relatados.

Segundo Sadock et al (2008), nos últimos anos os estudos sobre a fisiopatologia da depressão têm analisado vários sistemas neurocomportamentais e uma complexa trama de mecanismos neuroreguladores e circuitos neuronais. Portanto, paralelamente aos distúrbios envolvendo as monoaminas, acredita-se que a depressão apresenta alterações não só neurofisiológicas como neuroendócrinas também.

Uma das mais estudadas hipóteses é a desregulação da neurotransmissão de monoaminas, em especial a norepinefrina, serotonina e dopamina (SADOCK et al., 2008, p.349). As alterações nesse sistema cursam com os efeitos negativos sob o humor, então, seriam decorrentes da diminuição dessas substâncias e alterações em seus receptores, tanto em número quanto em sensibilidade. “A serotonina se tornou a amina biogênica neurotransmissora mais comumente associada a depressão” (SADOCK et al., 2008, p.349), sendo um indicativo o fato de que muitos pacientes com ideação suicida apresentam níveis baixos no líquido cerebrospinal e também nas zonas de captação de serotonina nas plaquetas (SADOCK et al., 2008, p.349).

As desregulações hormonais podem induzir a mudanças no estado funcional dos neurônios. Segundo Sadock et al. (2008), a atividade hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal elevada está relacionada a resposta ao estresse em mamíferos e uma das ligações mais claras entre a biologia do estresse crônico e a depressão. A hipercortisolemia na depressão pode ter relação com um ou mais dos seguintes distúrbios: tônus inibitório de serotonina diminuída, impulso aumentado de norepinefrina, acetilcolina ou hormônio liberador de corticotrofina ou diminuição da inibição do *feedback* do hipocampo.

No que concerne à inflamação crônica, ela desempenha papel relevante na depressão, visto que provoca modificações na produção de neurotransmissores, como a serotonina, segundo Carvalho et al. (2014). Isso ocorre devido ao processo inflamatório com consequente aumento de

citocinas inflamatórias e cortisol, que quando ocorre de forma crônica, pode alterar a atividade do gene codificado para o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), proteína relacionada com a plasticidade neuronal e memória, bem como diminuir a neurogênese. Portanto, pode induzir modificações na funcionalidade neuronal e acabar levando a morte celular, segundo Sadock et al. (2008). Similarmente a um mecanismo de feedback positivo, pessoas continuamente deprimidas com concentrações de cortisol e citocinas elevados acabam estimulando ainda mais o sistema imunológico, alimentando esse “ciclo” (CARVALHO et al., 2014).

O número de pacientes que não respondem às principais terapias e desenvolvem a condição de depressão refratária é significativo (LENT et al., 2019). Cerca de 50% dos pacientes que iniciam o tratamento para a depressão não respondem à primeira medicação antidepressiva (THASE, 2014) e de 29% a 46% não têm benefícios com os sucessivos ensaios terapêuticos (FAVA, 2001). Esses casos de resposta inadequada – redução inferior a 50% dos sintomas depressivos ou a ausência de resposta a um ou mais antidepressivos define a depressão resistente a tratamento.

As estratégias terapêuticas mais utilizadas atualmente para tratamento da depressão resistente são substituição, combinação e potencialização de antidepressivos, eletroconvulsoterapia e administração de hormônios. Thase et al., 1998, recomendam a tentativa de novas estratégias terapêuticas em casos de resposta parcial há pelo menos quatro semanas de uso do antidepressivo em dose terapêutica, seguidas de mais duas semanas na dose máxima tolerada.

Atualmente, a potencialização e mudança de classe de antidepressivos é uma das estratégias mais utilizadas para pacientes refratários, à luz do Protocolo STAR* D (2006). Nesse sentido, o protocolo avaliou a taxa de remissão dos sintomas nas diferentes etapas de mudança de classe e/ou potencialização, concluindo que elas declinam quanto mais terapias são tentadas, em uma taxa de 36,8%, 30,6%, 13,7%, e 13,0% da primeira à quarta tentativa, respectivamente. Uma explicação para esses pobres números de remissão pode ser o fato que aumento de dose é limitado por diversos fatores: o paciente pode metabolizar de forma rápida ou lenta, os efeitos colaterais podem mascarar ou anular possíveis melhoras clínicas, ou ainda o medicamento que possui metabólitos ativos podem ter sua transformação inibida após atingir uma determinada dose. O principal ponto positivo da potencialização é não necessitar a suspensão do antidepressivo em uso, ou seja, não se perderem os benefícios já alcançados (THASE et al., 2004; BAILEY, 2003, apud SANTOS, 2006).

À luz dessas estratégias, nesse estudo foi observado que 72,2% dos pacientes já haviam tentado ou ainda estão em terapia com antipsicóticos, seguido por 44,4% com terapia com ISRS e 38,8% com anticonvulsivante, ainda não obtendo resultados satisfatórios.

No entanto, como consequência do aumento das doses e combinação de novas drogas, há os efeitos adversos, interações medicamentosas e pior adesão ao tratamento (THASE et al., 1998, apud SANTOS, 2006). Assim, terapias mais eficazes e com menos efeitos adversos, que conferem melhor adesão, têm recebido maior atenção da comunidade científica, como é o caso da cetamina.

Desenvolvida em 1960, a cetamina é uma substância cuja principal finalidade é a anestesia, via endovenosa e intramuscular, para humanos e animais (PONCE, 2017). O mecanismo de ação da droga dá-se pelo bloqueio do receptor ionotrópico de glutamato N-metil D-aspartato (NMDA),

produzindo um estado de anestesia dissociativa e analgesia (RANG et al., 2012).

O glutamato é um neurotransmissor excitatório e parece estar envolvido com a fisiopatologia da depressão (RANG et al., 2012). Além disso, o circuito neural percorrido pelo glutamato “conecta” áreas corticais ao sistema límbico (GOMES, 2018), é também responsável pela regulação da neurotransmissão noradrenérgica no locus coeruleus, neurotransmissão serotoninérgica ao nível dos núcleos da rafe e a dopaminérgica na substância negra e área tegmentar ventral (BASTOS, 2011, apud GOMES, 2018).

Essas evidências são ainda respaldadas pelo fato de fármacos antagonistas de NMDA, o caso da cetamina, terem mostrado-se eficazes no tratamento da depressão como citado,

O interesse dos fármacos que atuam no receptor NMDA tem sido estimulado pela observação que uma única dose subanestésica, intravenosa, de cetamina rapidamente alivia a depressão, um efeito que dura dias. (RANG, 2006, p. 1357).

São diversos os estudos que comprovam a eficácia da utilização de cetamina intravenosa e em doses sub-anestésicas, na redução de sintomas depressivos quase que instantaneamente, perdurando por um período que pode variar de horas a algumas semanas (ABDALLAH et al., 2016; LI; VLISIDES, 2016; REINSTATLES; YOUSSEF, 2015, apud DUARTE, 2019). A primeira análise do impacto da administração de cetamina na redução da ideação suicida foi realizada por Price et al. em 2006. Nesse estudo concluiu-se que uma dose subanestésica de cetamina foi eficaz em reduzir pensamentos suicidas e tais resultados mantiveram-se ao longo de 12 dias. Nesse sentido, esse estudo observou pacientes por período superior a 12 dias e também concluiu que houve uma remissão sustentada da ideação suicida, relatada por 6 pacientes, representando uma redução de 85% desse sintoma entre os pacientes analisados. Embora um dos pacientes não tenha obtido remissão da ideação suicida, foi relatada pequena melhora.

Apesar dos resultados positivos relatados pela literatura, é preciso ser consciente de que a administração crônica de cetamina pode ter diferentes efeitos nos cérebros de diferentes indivíduos. Murrough et al. (2013) alerta para o fato de que uma resposta inicial fraca pode predizer a fraca resposta com infusões contínuas. A exemplo disso, na amostra de 18 pacientes desse estudo, houve uma desistência do tratamento nas primeiras 6 sessões de 3 pacientes. Uma particularidade entre eles foi a baixa ou nenhuma resposta inicial às infusões, sendo que 2 dos 3 pacientes foram internados em unidade psiquiátrica, o que pode justificar a não adesão desses indivíduos.

A despeito da fraca resposta inicial, Blier e Blier (2016) apontam que mesmo indivíduos os quais não se beneficiaram inicialmente das infusões, podem obter efeitos positivos com o tratamento a longo prazo. A cetamina, desta forma, teria seu efeito antidepressivo cumulativo e sustentado com infusões semanais (PHILLIPS et al., 2019).

Segundo Browne e Lucki (2013), um dos estudos clínicos de maior relevância mostrou que a cetamina foi capaz de reduzir sintomas depressivos por um período de 7 dias. Outro estudo apresentou que repetidas doses de cetamina (0,5 mg/kg três vezes por semana), pode prolongar os efeitos antidepressivos (MAGALHÃES, 2018).

Dessa forma, foi observado que em média a dose inicial do tratamento nesse estudo foi de 0,926 ml, o que equivale a uma dose de 0,67 mg/kg. Ao longo das sessões observou-se um aumento progressivo da dose concomitante ao aumento de respostas moderadas e marcadas, o que pode predizer uma relação dose-resposta em relação ao número de sessões.

A respeito da via de administração, Loo et al. (2016) apud Franco (2020), apontam que a administração de cetamina pela via subcutânea (SC) parece ser mais vantajosa comparativamente às vias intravenosa (IV) e intramuscular (IM), principalmente em virtude dos menores efeitos adversos e a maior facilidade de sua aplicação. Ao encontro dessa informação, nesse estudo a via de administração subcutânea de escolha em 65,6% das aplicações.

Em relação à análise das respostas obtidas por este estudo, que foram medidas utilizando a Escala de Impressão Clínica Global, é possível verificar uma maior prevalência de respostas inalterado ou pior e mínimo nas primeiras 12 sessões – equivalente ao tratamento a curto prazo. Com o decorrer das sessões, a frequência de respostas moderadas e marcadas aumentaram, o que corrobora com os efeitos positivos da terapia a longo prazo relatados na literatura. Ainda se observa pontualmente aumento de respostas inalterada ou pior, porém é importante ressaltar que isso não significa necessariamente uma piora, mas sim a manutenção da resposta ao tratamento, a qual também pode ser boa.

O decréscimo do número de pacientes também se mostra importante. Tal fato pode ser explicado pelo elevado custo de tratamento, quebra de expectativa em relação à resposta inicial, elevada periodicidade de ida à clínica, incômodo em relação à aplicação e efeitos adversos, ou também à falsa autopercepção de remissão.

Além da remissão de sintomas, é importante a análise dos efeitos indesejados a longo prazo. Cusin et al. (2012), sugerem que possíveis efeitos a longo prazo incluem cistite, hepatotoxicidade e alterações neurológicas, e reforça a necessidade de mais estudos que avaliem esse aspecto.

Devido à liberação de dopamina e inibição da recaptção, a cetamina apresenta ação simpaticomimética. Com isso, há hiperatividade cardiovascular podendo ser observado taquicardia e hipertensão, bem como aumento do fluxo sanguíneo cerebral, elevação da pressão intracraniana e intraocular (RYBAKOWSKI; PERMODA-OSIP; BARTKOWSKA-SNIATKOWSKA, 2016; apud FRANCO et al., 2020). Wan et al. (2015) constatou que quase 30% dos pacientes tinham pressão arterial mais alta durante a infusão contínua.

Assim, objetivando a elucidação da questão de efeitos adversos a longo prazo, esse estudo não observou a ocorrência de nenhum efeito indesejado ao longo dos tratamentos.

CONCLUSÃO

Este estudo objetivou traçar um perfil da resposta a longo prazo com cetamina para tratamento da depressão refratária. Os dados epidemiológicos encontrados estão de acordo com a literatura. Em relação a diminuição da sintomatologia depressiva, principalmente ideação suicida, observou-se importantes benefícios de acordo com a EICG. Tal como abordado por diversos autores, a cetamina

mostrou-se uma terapia eficaz para alguns casos, tanto em relação à efeitos antidepressivos quanto à baixa incidência de efeitos adversos durante o tratamento, e mostrou-se segura, pois não houve relato de intercorrências durante as infusões de cetamina. Tratam-se de resultados expressivos e relevantes visto a escassez de novos tratamentos para depressão resistente nos últimos anos. Em virtude das limitações citadas, ainda assim demanda-se maiores estudos clínicos randomizados acerca da administração contínua dessa substância.

CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

Victória Augusta de Andrade Chaves e Thais Mayumi Komatsu Fukuchi foram responsáveis pela idealização do projeto e participaram de todas as etapas de produção, como a estruturação, obtenção dos dados, análise e revisão. Rogério Saad Vaz foi responsável pelo auxílio no desenho do projeto, bem como revisor de cada etapa. Tânia Zaleski realizou a análise estatística, revisou todas as etapas da pesquisa e aprovação final do manuscrito. Luiz Fernando Petry Filho revisou todas as etapas de confecção, tratamento de dados e manuscrito final, com contribuições no direcionamento da pesquisa.

CONFLITO DE INTERESSES

Nós, autores deste artigo, declaramos que não possuímos conflitos de interesses de ordem financeira, comercial, político, acadêmico e pessoal.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as nossas famílias e colegas pelo suporte, e principalmente aos nossos professores pelo auxílio teórico.

REFERÊNCIAS

ANDREASEN, Nancy C.; BLACK, Donald W. **Introdução à psiquiatria**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 672 p.

BERLIM, Marcelo T.; DIAS NETO, Vitor; TURECKI, Gustavo. Estimulação transcraniana porcorrente direta: uma alternativa promissora para o tratamento da depressão maior?. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 31, p. S34-S38, 2009. Disponível em: < <https://www.scielo.br/pdf/rbp/v31s1/a06v31s1.pdf>>. Acesso em: 06 abr. 2020.

BLIER, P.; BLIER, J. Ketamine: clinical studies in treatment-resistant depressive disorders. In: MATHEW, S. J.; JR ZARATE, C. A. **Ketamine for treatment-resistant depression**. Adis, Cap. 3, p. 31-43, 2016.

BROWNE, Caroline; LUCKI, Irwin. Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying

fast-acting novel antidepressants. **Front Pharmacol.** Davis. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24409146/>>. Acesso em: 23 fev. 2020.

BRUNTON, Laurence .L; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN Bjorn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman.** 2ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill. 2012. 2112 p.

BUSNER, J.; TARGUM, S. D. Global impressions scale: applying a research. **Psychiatry (Edgmont)**, v. 4, n. 7, p. 28–37, 2007.

CAROBREZ, Antonio de Pádua. Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 25, supl. 2, p. 52-58, Dez. 2003. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000600012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 18 mar. 2020.

CARVALHO, Livia A. et al. Inflammatory activation is associated with a reduced glucocorticoid receptor alpha/beta expression ratio in monocytes of inpatients with melancholic major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, [s. l.], ed. 344, p. 1-8, 10 jul. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905228/>>. Acesso em: 15 maio 2020.

CUSIN, Cristina et al. Long-term maintenance with intramuscular ketamine for treatment-resistant bipolar II depression. **American Journal of Psychiatry**, Washington, v. 169, ed. 169, p. 858-859, 8 ago. 2012. DOI 10.1176/appi.ajp.2012.12020219. Disponível em: <<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22854933/>>. Acesso em: 10 dez. 2019.

DA SILVA, Francisca Charliane Carlos et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo. **Revista Neurociências**, v. 18, n. 2, p. 227-237, 2010. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1802/349%20revisao.pdf>>. Acesso em: 19 fev. 2020.

FRANCO, Fernanda Moreira et al. Os efeitos do uso de cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. **Braz. J. of Develop.**, Curitiba, v. 6, n. 6, p.36999-37016, jun. 2020.

GOMES, Joice P.; GASPAR, Danielle M. A origem da depressão: teorias sobre o desconhecido. **IV Simpósio de pesquisa em ciências médicas.** 2018.

JUDD, Lewis Lund. The Clinical Course of Unipolar Major Depressive Disorders. **Archives of General Psychiatry, Estados Unidos**, v. 54, p. 989-991, 1 nov. 1997.

LAGE, Jorge Teixeira. Neurobiologia da Depressão. *In*: LAGE, Jorge Teixeira. **Neurobiologia da Depressão.** Orientador: Doutor Rui Manuel Bento de Almeida Coelho. 2010. Mestrado Integrado em Medicina (Mestre) - Aluno do sexto ano do mestrado integrado de medicina, Porto, 2010. f. 24.

LOZADA, Gisele; NUNES, Karina da Silva. **Metodologia Científica.** 1. ed. Porto Alegre: SAGAH, 2018. 238 p.

MACHADO-VIEIRA, Rodrigo; SOARES, Jair C. Transtornos de humor refratários a tratamento. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 29, supl. 2, p. 48-54, Out. 2007 . Disponível em: <<http://>>

www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462007000600003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 jul. 2020. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006005000058>.

MOLINA, M. R. A. L. et al. Depressive symptoms and relationship between genders: Differences in young adults in a randomized clinical trial. **Paideia**, v. 27, n. 67, p. 3–9, 2017.

PONCE, Fernando; FUKUSHIMA, André. Aspectos Farmacológicos e Toxicológicos da Cetamina: Uma Revisão de Literatura. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**. v. 6. p.210-227. 10.17063/bjfs6(2)y2017210.

PHILLIPS, J. L., et al. Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. **The American Journal of Psychiatry**. v. 176, n. 5, p. 401-409, 2019

RITTER, James. M. et al. Rang & Dale. **Farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2012.808 p.

ROCHA, Fábio Lopes; HARALL, Cláudia; BARBOSA, Isabella Guimarães. Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária. **Revista Diagnóstico e Tratamento**. vol 21, 2016. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2016/v21n1/a5412.pdf>>. Acesso em: 05 mai. 2020.

SADOCK, Benjamin J., SADOCK, Virgínia A. **Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica**. 9.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

SANTOS, Milena Antunes et al. Depressão resistente a tratamento: uma revisão das estratégias farmacológicas de potencialização de antidepressivos. **J. bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 3, p. 232-242, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852006000300010> Acesso em: 09 mai. 2020.

SAÚDE, Ministério da. **Investimento em Saúde Mental cresceu quase 200%**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/01/investimento-em-saude-mental-cresceu-quase-200>. Acesso em: 08 set. 2021.

SCHERER, Edson Arthur. Estudo de neurotransmissores relacionados à depressão e psicose em amostras de cérebro humano de pacientes submetidos à cirurgia por epilepsia de lobo temporal. Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Moreira. 2008. 113 f. **Tese de Doutorado** (Doutor em Ciências Médicas) - Patologia Experimental. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. 2008.

SOURELY, Daniel; OSWALD, Pierre; MASSAT, Isabelle; BAILER, Ursula; BOLLEN, Joseph; DEMYTTENAERE, Koen; KASPER, Siegfried; LECRUBIER, Yves; MONTGOMERY, Stuart; SERRETTI Alessandro; ZOHAR, Joseph; MENDLEWICZ, Julien. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 68, n. 7, p. 1062-1070, jul. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17685743/>>. Acesso em: 10 jul. 2020.

ZACCARELLI-MAGALHÃES, Julia et al. Novas tendências do uso da cetamina nos transtornos de depressão: implicações no desenvolvimento da progênie. **Cad. Pós-Grad. Distúrb. Desenvolv.**, São Paulo , v. 18, n. 1, p. 31-46, jun. 2018. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-03072018000100003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 10 jul. 2020. <http://dx.doi.org/10.5935/cadernosdisturbios.v18n1p31-46>.

WAN, L. B., et al. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. **J Clin Psychiatry**, v. 76, n. 3, p. 247-252, 2015

Índice Remissivo

A

Angustia 17
Ansiedade pós-parto 49, 56
Antidepressivo 18
Anti-hipertensivo 10
Antipsicóticos 18
Apatia 17, 20, 23
Arteriolas 32, 34
Artrose degenerativa 60, 61, 63

C

Capilares 32, 33, 34, 37
Cetamina 17, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 28, 30
Ciclo gravídico-puerperal 49, 50, 53
Cirurgia abdominal 41
Cirurgia bariátrica 41, 42, 43, 44, 45
Colapso progressivo 60, 61

D

Depressão 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 57
Depressão periparto 49, 51
Depressão refratária 17, 23
Desordem na vasculatura 60
Diminuição de força muscular 60, 61, 63
Disforia puerperal 49, 50, 51
Doença de kienböck 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68
Doença inflamatória 32
Doenças psiquiátricas 49, 56
Dores abdominais 41

E

Efeitos antidepressivos 18, 19, 25, 27

F

Fisiopatologia 23, 25, 60, 62, 68

G

Gestantes 41, 43, 45, 56
Gestantes pós bariátrica 42

H

Hernia 42, 46
Hérnia interna (hi) 41
Hi em gestantes 41
Hipertensão arterial sistêmica (has) 10

I

Imunocomplexos 32, 34, 39
Instabilidade do carpo 60, 61, 63

L

Lactação 49, 56
Lei 8080/1990 10

M

Melancolia 17, 20, 23

N

No tratamento da has 10, 14

O

Osso semilunar 60, 62, 63
Osteonecrose do semilunar carpal 60, 61

P

Patologia 32, 33, 39, 52, 61, 62, 64, 66
Programa farmácia popular 10
Psicose pós-parto 49, 50
Psicoterapia 49, 53

Q

Qualidade de vida 6, 10, 15, 43

R

Relação materno-infantil 49
Resposta à cetamina 17

S

Saúde pública 6, 10, 15, 16
Serotonina 18, 21, 23, 52, 53
Serviço público 10
Sintomatologia depressiva 18, 26, 52
Sistema único de saúde (sus) 10, 14

T

Transtornos psiquiátricos associados ao parto 49

U

Unidades básicas de saúde (ubss) 10

Urticária 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40

V

Vasculite leucocitoclástica 32, 33, 34, 37, 39

Vasculite urticariforme 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39

Vasos sanguíneos 32, 34, 35, 61

Vênulas pós-capilares 32, 34



**EDITORA
OMNIS SCIENTIA**



editoraomnisscientia@gmail.com 

<https://editoraomnisscientia.com.br/> 

@editora_omnis_scientia 

<https://www.facebook.com/omnis.scientia.9> 

+55 (87) 9656-3565 



EDITORIA
OMNIS SCIENTIA

editoraomnisscientia@gmail.com 

<https://editoraomnisscientia.com.br/> 

[@editora_omnis_scientia](https://www.instagram.com/editora_omnis_scientia) 

<https://www.facebook.com/omnis.scientia.9> 

+55 (87) 9656-3565 