

Ketamina no manejo farmacológico agudo da ideação suicida

Ketamine in acute pharmacological management of suicidal ideation

Christine Brasil Guerra*, Gabriel Veloso Cunha, Arthur Ney Alves Donato, Camila de Oliveira Parreira, Pedro Henrique Matias Peres, Daniele Oliveira Ferreira da Silva.

Universidade Católica de Brasília, Brasília- DF-Brasil

Resumo

Objetivo: A ideação suicida é uma emergência psiquiátrica mais frequentemente encontrada no contexto emergencial. Entretanto, devido à complexa interação entre seus fatores de risco, desconforto do paciente em abordar a temática, individualidade clínica dos episódios e déficit de intervenções farmacológicas eficazes, são escassos os protocolos que forneçam algoritmos para o manejo da entidade. Apesar de recentemente ter sido demonstrada a eficácia do uso de Ketamina no manejo da depressão, pouco se sabe sobre sua eficácia no manejo da ideação suicida. Nesta revisão foram avaliados ensaios clínicos que versam sobre o uso da ketamina no tratamento agudo da ideação suicida associada ou não a transtornos depressivos, de forma a determinar se o uso do fármaco é seguro e eficaz no manejo dessa emergência psiquiátrica. **Métodos:** Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, SciELO, Web of Science, Bireme e Scopus com os termos MeSH "Ketamine" e "Suicide ideation". **Resultados:** Após a seleção, sem limites temporais, de ensaios clínicos randomizados e exclusão das duplicatas, foram incluídos 10 estudos nesta revisão. **Conclusões:** Os trabalhos demonstraram que a Ketamina é um fármaco de ação rápida e possivelmente sustentada na ideação suicida, bem como de efeitos adversos leves e auto-limitados. Entretanto, tais resultados devem ser reproduzidos em um maior número de pacientes, principalmente no que diz respeito ao uso de doses de manutenção.

Abstract

Objective: Suicide ideation is the most often psychiatric emergency found in the emergency context. However, because of the complex interaction between their risk factors, patient discomfort in addressing the issue, clinical individuality of episodes and deficits in pharmacological interventions, there are few protocols that provide algorithms for the management of the entity. Although the efficacy of Ketamine in the management of depression has recently been demonstrated, little is known about its efficacy in managing suicidal ideation. In this review, were evaluated clinical trials that discussed the use of ketamine in the acute treatment of suicidal ideation associated or not with depressive disorders, in order to determine if the use of the drug is safe and effective in the management of this psychiatric emergency. **Methods:** Searches were performed in PubMed, SciELO, Web of Science, Bireme and Scopus databases with the MeSH terms "Ketamine" and "Suicide ideation". **Results:** After selection of randomized clinical trials and exclusion of duplicates, 10 studies were included in this review. **Conclusions:** Studies have shown that ketamine is a fast-acting drug and possibly sustained in suicidal ideation, as well as mild and self-limiting adverse effects. However, such results should be replicated in a larger number of patients, especially regarding the use of maintenance doses.

Palavras-chave:

Suicídio. Ideação Suicida. Ketamina.

Keyword:

Suicide. Suicidal Ideation. Ketamine.

*Correspondência para/ Correspondence to:

Christine Brasil Guerra: christinebguerra@gmail.com

INTRODUÇÃO

A ideação suicida é a emergência psiquiátrica mais frequentemente encontrada no contexto hospitalar, demandando intervenção imediata assim como quadros de Síndrome Coronariana Aguda ou o Acidente Vascular Encefálico. Entretanto, ao contrário de tais distúrbios, devido à complexa interação entre seus fatores de risco, desconforto do paciente em abordar a temática, individualidade clínica dos episódios e déficit de intervenções farmacológicas eficazes, são escassos os protocolos que forneçam algoritmos para o manejo da entidade.¹

Dados do “Centro de Controle e Prevenção de Doenças” (CDC) dos Estados Unidos (EUA) elencam o suicídio como a segunda principal causa de óbito entre os 10 e 34 anos de idade, quarta causa entre os 35 e 54 anos, bem como décima causa de mortalidade geral entre os norte-americanos.² Um estudo descritivo que envolveu 84.850 pessoas, de 17 países, demonstrou uma prevalência de ideação suicida de 9.2% e histórico de tentativas suicidas de 2.7%, atestando também que 60% das transições entre o estado de ideação para tentativa ocorrem no primeiro ano após a concepção do intento.³

Em países desenvolvidos ou em desenvolvimento, as doenças mentais versam entre os principais fatores de risco associados ao suicídio, em especial transtornos do humor, estresse pós-traumático, transtornos do controle de impulsos e abuso de substâncias.⁴ Quadros depressivos se apresentam como os preditores mais significativos de ideação suicida, apesar de a sua presença não ser condição suficiente para distinguir os indivíduos mais propensos a realizar tentativas suicidas.⁵

O termo “depressão” diz respeito a uma enfermidade multifatorial, com prevalência geral nos EUA estimada em 16%, atingindo patamares de até 25% em portadores de doenças crônicas.⁶ O “Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais” (DSM-5) elenca 14 subtipos de depressão, reiterando a sua complexidade diagnóstica.⁷

O desfecho esperado para síndromes depressivas, considerando a história natural da doença, é a remissão do quadro. Entretanto,

mesmo naqueles que apresentam melhora clínica, recrudescências são frequentes e eventualmente esperadas. A despeito do rol de fármacos disponíveis para o manejo clínico, a estimativa mais recente é que 20 a 30% das síndromes depressivas sejam resistentes à terapêutica convencional.^{6,7,8}

Intervenções terapêuticas para o manejo de episódios de ideação suicida incluem medidas não-farmacológicas como a psicoterapia, apesar de terem sua eficácia questionada por publicações recentes.⁹ Devido à alta comorbidade com transtornos mentais, o tratamento efetivo da doença de base é um fator necessário mas nem sempre suficiente, podendo demandar o uso de fármacos como os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), Lítio ou Clozapina, sendo limitados os usos de Antidepressivos Tricíclicos devido ao relativo alto risco de overdose.¹⁰ Entretanto, é discutido na literatura que as evidências pertinentes à redução da ideação suicida com antidepressivos são inconclusivas, sendo que somente o Lítio e a Clozapina teriam ação direta na situação clínica, e as demais substâncias com efeitos específicos para distúrbios subjacentes.¹¹

A Ketamina é um antagonista não-competitivo de receptores NDMA reconhecido pela sua capacidade anestésica mediada pela dissociação eletrofisiológica entre vias talamoneocorticais e o sistema límbico, bem como suas importantes características analgésicas em doses subanestésicas.^{11,12} A efetividade do uso de Ketamina no manejo de transtornos depressivo tem sido demonstrada na literatura nos últimos anos, de forma que os índices nos scores demonstraram benefícios no Transtorno Depressivo Maior, resistente ou não à terapêutica convencional, e no Transtorno Depressivo Bipolar.¹³

Considerando a eficácia da Ketamina no manejo de Síndromes Depressivas, mesmo aquelas resistentes às intervenções farmacológicas preconizadas pelas diretrizes, ensaios clínicos foram realizados para investigar seu possível uso na conduta em quadros de ideação suicida. Dessa forma, diversos ensaios clínicos foram publicados nos últimos anos para analisar essa variável, de forma a investigar sua eficácia, segurança e viabilidade para uso ambulatorial.

OBJETIVOS

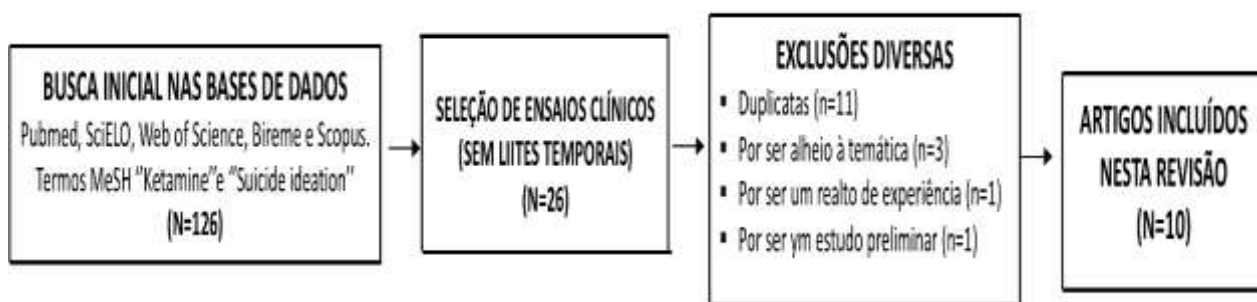
Considerando as recentes associações da Ketamina com a atenuação clínica de Síndromes Depressivas, e a associação destas com a condição altamente prevalente de Ideação Suicida, neste trabalho objetiva-se analisar e comparar os ensaios clínicos que investigaram o uso do fármaco na emergência psiquiátrica supracitada. Dessa forma, objetiva-se elencar as limitações dos estudos, bem como a eficácia, efeitos adversos e aplicabilidade da intervenção

METODOLOGIA

Para a elaboração desta uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados

sobre uso da Ketamina nas intervenções contra o suicídio, foram realizadas buscas nas bases de dados virtuais PubMed, SciELO, Web of Science, Bireme e Scopus com os termos do “Medical Subject Headings” (MeSH) “Ketamine” e “Suicide ideation”, atreladas pelo operador booleano “AND”. Conforme detalhado na **Figura 1**, a busca inicial nas bases de dados retornou um total de 126 artigos. Após a seleção, sem limites temporais, de ensaios clínicos randomizados remanesceram 26 estudos. Após exclusão das duplicatas restaram 10 estudos, os quais foram incluídos nesta revisão. Não foram aplicadas restrições em relação à origem (tese, dissertação etc.) ou idioma de publicação.

Figura 1: Algoritmo adotado para a busca e seleção de artigos na elaboração desta revisão.



RESULTADOS

Os dez ensaios clínicos incluídos nesta revisão analisaram um total de 377 pacientes, homens e mulheres, com idade entre 16 e 80 anos, com ou sem o diagnóstico prévio de

transtorno depressivo maior. Apesar de a metodologia adotada não apresentar limites temporais como critérios de seleção, todos os estudos selecionados possuem publicação datada entre 2010 e 2016, reiterando a contemporaneidade do tema. Os principais achados dos ensaios clínicos avaliados estão elencados na **Tabela 1** e discutidos detalhadamente no texto subsequente.

Tabela 1: Principais características e resultados dos ensaios clínicos avaliados

	BURGER et al., 2016 ²⁰	KASHANI et al., 2014 ¹⁵	LARKIN; BEAUTRAIS, 2011 ²¹	PRICE et al., 2014 ²²	BALLARD et al., 2014 ²³
NÚMERO DE PACIENTES	10	49	14	57	133
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	18-65 anos; Depressão	Maiores que 16 anos; Com ou sem histórico psiquiátrico	18-53 anos; Depressão	Idade não especificada; Depressão resistente*	18-65 anos; Depressão resistente ou transtorno bipolar
POSOLOGIA	0.2 mg/kg IV; Infusão em 2 min	0.2 mg/kg IV; Infusão em 1 min	0.2 mg/kg IV; Infusão em 1-2 min	0.5 mg/kg IV; Infusão em 40 min	0.5 mg/kg IV; Infusão em 40 min
GRUPO CONTROLE	Volume equivalente de solução salina	Sem grupo controle	Sem grupo controle	Midazolam 0.045 mg/kg; Infusão em 40 min	Sem grupo controle
EFEITOS ADVERSOS RELATADOS	Nenhum	Nenhum	Sintomas psicomiméticos ou dissociativos	Vertigem, visão turva, cefaleia, inquietação, náuseas e vômitos, xerostomia, redução da coordenação e concentração	Nenhum
DESFECHO CLÍNICO	<ul style="list-style-type: none"> •Melhora aguda em 2/3 na alta hospitalar ($p < 0.05$); •Sem melhora significativa no <i>follow up</i> 2 semanas após. 	<ul style="list-style-type: none"> •Redução significativa ($p < 0.001$) nas escalas SSI e MADRS; •Melhora clínica em 40 min após a infusão; •Efeito sustentado por 10 dias; •Apesar da redução objetiva, não eliminou a ideação suicida. 	<ul style="list-style-type: none"> •Redução significativa na MADRS ($p < 0.001$); •Tempo médio para remissão de 80 minutos; •Sem evidência de recorrência em 10 dias. 	<ul style="list-style-type: none"> •Pontuação zero na BSSI, MADRS e QIDS após 24h em: 53% nos tratados com Ketamina vs. 24% nos tratados com Midazolam ($p = 0.03$). 	<ul style="list-style-type: none"> •Redução na ideação suicida, depressão e ansiedade ($p < 0.05$) •A melhora na ideação suicida não foi completamente associada à melhora do quadro depressivo (correlação HRSD-SSI de 0.44).

Continuação Tabela 1: Principais características e resultados dos ensaios clínicos avaliados

	VOORT et al., 2016 ¹⁹	HU et al., 2015 ¹⁸	ZARATE et al., 2012 ¹⁷	DIAZGRANADOS et al., 2010 ¹⁶	MURROUGH et al., 2015 ¹⁴
NÚMERO DE PACIENTES	12	30	15	33	24
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	18-64 anos; Depressão ou transtorno bipolar resistentes**	18-60 anos; Depressão resistente***	18 a 65 anos; Transtorno bipolar graus I ou II	18 a 65 anos; Depressão	18-80 anos; Com ou sem histórico psiquiátrico
POSOLOGIA	0.5 mg/kg IV; Infusão em 100 min	0.5 mg/kg IV; infusão em 40 min + 10 mg/dia de Escitalopran	0.5 mg/kg IV; Tempo de infusão não especificado	0.5 mg/kg IV; Infusão em 40 min	0.5 mg/kg IV; Infusão em 40 min
GRUPO CONTROLE	Sem grupo controle	Volume equivalente de solução salina + 10 mg/dia de Escitalopran	Volume equivalente de solução salina	Volume equivalente de solução salina	Midazolam 0.045 mg/kg; Infusão em 40 min
EFEITOS ADVERSOS RELATADOS	Sintomas dissociativos, vertigem, parestesias faciais ou em extremidades, sonolência ou sedação, choro ou emotividade	Pesadelos, agitação, vertigem, náuseas, cefaleia e sialorreia, palpitações e visão turva	Cefaleia, sonolência ou sedação, insônia, xerostomia, vertigem, síncope e flatulência	Distúrbios perceptivos leves	Cefaleia, vertigem, ansiedade, inquietação, redução da concentração e coordenação motora
DESFECHO CLÍNICO	<ul style="list-style-type: none"> •58,3% responderam à Ketamina na fase aguda; •41,7% apresentaram remissão completa. •Aqueles que responderam à Ketamina na fase aguda (MADRS de 29 para 7) permaneceram melhores na infusão crônica que ao fim dela (MADRS entre 0 e 5 para 9), (p=0.12). 	<ul style="list-style-type: none"> •Resposta completa em 57.1% vs. 92.3% (p = 0.04) no controle vs. Ketamina; •Nos pacientes com depressão resistente, resposta em 33.3% vs. 88.9% (p =0.02), no controle vs. Ketamina. 	<ul style="list-style-type: none"> •Menores índices na MADRS, HDRS e BDI (p<0.01); •Melhora clínica em 40 min após a infusão, sustentada por até três dias. 	<ul style="list-style-type: none"> •Menores índices nas escalas MADRS (p<0.001), BDI (p<0.001), e SSI (p<0.001); •Redução o SSI a menos que 3 em média de 44 minutos. 	<ul style="list-style-type: none"> •Sem diferenças na BSI após 24h de infusão (p= 0.32), mas ocorrendo 48h após a intervenção (p= 0.047) e ausente no <i>follow up</i> de 72h e 7 dias; •Menores índices na MADRS no grupo da Ketamina, quando comparado ao Midazolam (p= 0.05), mas ausente em 48h, 72h e 7 dias.

Murrough et al. (2015)¹⁴ randomizaram 24 pacientes entre 18 e 80 anos, de ambos os sexos, com ideação suicida classificada em score igual ou maior a 4 na escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) para o uso de ketamina (0.5 mg/kg) ou midazolam (0.045 mg/kg) endovenoso (EV) em bomba de infusão por 40 minutos em um esquema duplo-cego. Os participantes foram autorizados a permanecer sob doses estáveis de medicação psicotrópica, incluindo antidepressivos. Foram excluídos os pacientes com histórico de esquizofrenia ou outro distúrbio psicótico, sintomas psicóticos ou maníacos em curso, toxicologia de urina positiva na triagem, histórico de abuso de ketamina ou fenciclidina, qualquer doença instável ou gestação. Não foram relatadas diferenças na *Beck scale for suicide ideation* (BSI) após 24h de infusão ($p= 0.32$), mas sim após 48h ($p= 0.047$) e ausente no acompanhamento de 72h e 7 dias após a intervenção. Ademais, foram encontrados menores índices MADRS no grupo da ketamina, quando comparado ao do midazolam ($p= 0.05$), porém sem diferenças em 48h, 72h e 7 dias após a infusão. A ketamina foi superior ao midazolam ao se avaliar melhora da irritabilidade ($p= 0.025$) e do pânico ($p=0.032$) medida pela escala de rastreamento de sintomas associados concisos (CAST) 24 h após o tratamento. O estudo concluiu que não houve associação positiva significativa ($p= 0.18$) entre a melhora na depressão e na ideação suicida (correlação entre BSI e MADRS) após 24h e após 48h existe correlação, entretanto não significativa ($r= 0.39$, $p= 0.058$). Além disso aponta como principais efeitos adversos ao uso da ketamina: cefaleia, vertigem, ansiedade, hipoprosexia, ataxia e agitação.

Em outro estudo, Kashani et al. (2014)¹⁵ randomizaram 49 pacientes maiores de 16 anos com ou sem histórico psiquiátrico que possuíam ideação suicida avaliadas pelas escalas MADRS e SSI a usarem uma única dose de ketamina (0.2 mg/kg EV) em infusão por 1 minuto. Foram excluídos aqueles que possuíam diagnóstico de abuso de álcool ou drogas nos últimos três meses ou se tivessem recebido algum medicamento por duas semanas antes da admissão no departamento de emergência. As avaliações foram realizadas antes da infusão, 40, 80 e 120 minutos após a infusão e após 10 dias da

alta hospitalar por contato telefônico. Os índices SSI (df: 3, 46; $F=80.7$; $p<0.001$) e MADRS (df: 3, 46; $F=87.2$; $p<0.001$) foram significativamente menores após o uso da ketamina. A avaliação após 40 minutos da infusão se mostrou mais eficaz, porém não eliminou a ideação suicida apesar da diminuição nos índices SSI e MADRS. Uma limitação encontrada foi o fato de o estudo não possuir grupo-controle.

Diferentemente dos estudos supracitados, no trabalho de Diazgranados et al. (2010)¹⁶ a ideação suicida não foi o critério isolado para inclusão, sendo outro pré-requisito o diagnóstico prévio de Síndrome Depressiva. Neste ensaio clínico foram randomizados 33 pacientes entre 18 e 65 anos para infusão de ketamina (0.5 mg/kg) durante 40 minutos, seguida de uma randomização duplo-cega para riluzol ou placebo seis horas após a infusão. Relataram os resultados até 230 minutos pós-infusão, baseando-se em outros estudos que apontam esse tempo como eficaz na melhora clínica da depressão aos respondedores à ketamina. As classificações foram obtidas 60 minutos antes da infusão e 40, 80, 120 e 230 minutos pós-infusão. Foram demonstradas melhoras significativas após a infusão de Ketamina em todas as escalas avaliadas. Os indivíduos com escores SSI > 3 apresentaram melhoras significantes em 230 minutos, avaliadas não somente pelas pontuações do SSI, mas também pelos itens de suicídios MADRS, escala de depressão de Hamilton (HDRS) e inventário de depressão de Beck (BDI). Nas escalas, o escores foram baixos aos 40 minutos e permaneceram baixos em 230 minutos. Já o efeito para amostra completa foi mais significativo aos 40 minutos e moderado aos 230 minutos.

Ainda dispondo de ketamina (0.5 mg/kg) em infusão, Zarate et al. (2012)¹⁷ randomizaram 15 pacientes entre 18 e 65 anos com transtorno bipolar grau I ou II em fase depressiva e compararam ao placebo com volume equivalente. Foram excluídos pacientes com alguma condição médica séria que comprometesse sua saúde física de forma importante, bem como os que usaram previamente ketamina ou em uso de medicação psicotrópica, exceto lítio ou valproato nas 2

semanas que antecederam à randomização, ou fluoxetina nas 5 semanas anteriores. Gestantes ou lactantes também foram excluídas. Dessa forma, os indivíduos foram avaliados 60 minutos antes e 40, 80, 110 e 230 minutos após a infusão. Além disso, ainda foram avaliados 1, 2, 3, 7, 10 e 14 dias após a infusão. A MADRS foi a principal fonte para medir resultados, seguida da HDRS entre outras. Análises posteriores indicaram significativa diminuição dos sintomas depressivos nos pacientes que receberam ketamina em comparação ao placebo dos 40 aos 230 minutos pós infusão, entretanto essa diminuição dos sintomas depressivos deixou de ser significativa em avaliações posteriores. O maior efeito foi observado 40 minutos após a infusão. As classificações MADRS, HDRS e BDI foram maiores em pacientes que receberam placebo se comparados àqueles que receberam Ketamina. Na MADRS, os pacientes que receberam ketamina tiveram menores índices de ideação suicida de 40 minutos até terceiro dia de acompanhamento. Na HDRS, os pacientes que receberam ketamina apresentaram menores índices de ideias suicidas de 40 a 80 minutos e no dia 2. Na BDI, os pacientes que receberam a ketamina apresentaram menores índices de ideação desde 40 minutos até o dia 2. Os principais efeitos adversos apontados foram cefaleia, sonolência ou sedação, insônia, xerostomia, tonturas ou fraqueza e flatulência.

No único estudo que avaliou a ketamina em associação, Hu et al. (2015)¹⁸ randomizaram 30 pacientes entre 18 e 60 anos com depressão resistente durante 4 semanas para o uso de escitalopram 10 mg/dia associada a dose única endovenosa (EV) de ketamina (0.5 mg/kg por 40 minutos) ou escitalopram 10 mg/dia associado a placebo (0.9% EV de solução salina). O uso do escitalopram foi justificado por se tratar da medicação antidepressiva mais prescrita na China, local de realização do estudo. As escalas usadas para mensurar os sintomas depressivos foram MADRS e o inventário rápido de sintomatologia depressiva de auto-relato (QIDS-SR), esta também usada para avaliar ideação suicida. Por fim, os efeitos adversos foram avaliados pela escala breve de avaliação psiquiátrica (BPRS), escala de mania de Young (YMRS) e escala de avaliação de estados dissociativos administrada pelo clínico CADSS. Os pacientes foram acompanhados 1, 2, 4, 24 e 72

h e 7, 14, 21 e 28 dias após início do tratamento. Foram excluídas as pessoas com histórico de dependência de álcool e/ou drogas, intolerância ou resistência ao escitalopram, gestante ou lactante, contraindicações médicas ao uso de escitalopram e/ou ketamina, uso de terapia eletroconvulsiva ou medicação antagonista NMDA nos 6 meses passados. Ao final do período estabelecido, a taxa de resposta cumulativa foi de 57,1% vs. 92,3% para os grupos escitalopram com placebo e escitalopram com ketamina, respectivamente ($p = 0.04$). A taxa de remissão foi de 14,3% e 76,9% para os grupos escitalopram com placebo e escitalopram com ketamina, respectivamente ($p = 0.01$). Pela escala QIDS-SR o risco de suicídio foi significativamente menor entre 2 e 72h após a infusão. Portanto, a resposta e a remissão foram superiores no grupo da intervenção (92.3% vs. 57.1%, $p = 0.04$) (76.9% vs. 14.3%, $p = 0.001$). Os principais efeitos adversos citados foram: pesadelos, inquietação, tonturas, náuseas, cefaleia, sialorreia e visão turva.

Já o estudo de Voort et al. (2016)¹⁹ foi pioneiro na avaliação de doses de manutenção. Foram randomizados 12 pacientes entre 18 e 64 anos com depressão ou transtorno bipolar para o uso de ketamina (0.5 mg/kg EV), porém dessa vez com infusão em 100 minutos em pacientes internados. Foram excluídos pacientes com sintomas psicóticos, duração do episódio depressivo atual maior que 2 anos, abuso de álcool ou substâncias não-nicotínicas (a menos que em remissão por pelo menos 12 meses), história de atraso no desenvolvimento ou transtorno intelectual, gestação, condição médica instável e internação psiquiátrica involuntária. Os pacientes que possuíam melhora com tratamento agudo, permaneceram em tratamento de manutenção que consistiu em 4 infusões semanais de ketamina, seguidas de 4 semanas de acompanhamento, durante as quais não foram administradas mais infusões de ketamina. As avaliações foram realizadas 24 horas após cada infusão, na última observação da fase aguda e durante o período de acompanhamento. Dos pacientes avaliados, 41.7% apresentaram melhora dos sintomas depressivos e 58.3% responderam à dose de ketamina durante a fase aguda, os quais experimentaram uma maior melhora dos sintomas depressivos durante o tratamento em

fase de continuação após o tratamento agudo. Entretanto, um viés importante desse estudo é o fato de ele não possuir um grupo controle. Os principais efeitos adversos relatados foram: alteração da consciência, tontura, parestesia nas extremidades, sonolência ou sedação, epífora ou vulnerabilidade emocional e entorpecimento facial.

Apesar de uma amostra mais restrita, por utilizar um grupo específico de pessoas, Burger et al. (2016)²⁰ randomizaram 10 pacientes militares da marinha norte-americana entre 18 e 65 anos com depressão e ideação suicida para o uso de ketamina (0.2 mg/kg EV) e placebo equivalente em solução salina, ambos em infusão por 2 minutos. Foram excluídos os que possuíam histórico de psicose ou transtorno bipolar, gravidez, teste de urina positivo para drogas comuns de abuso, administração prévia de ketamina para depressão ou contraindicação médica para receber ketamina. Os indivíduos foram avaliados quanto a sintomas durante 4 horas na emergência, na alta hospitalar e 2 semanas após a alta. Na alta, os escores da escala de desesperança Beck (BHS) entre ketamina e placebo foram significativamente diferentes ($p < 0,05$), porém clinicamente não houve diferença significativa entre os grupos.

Ademais, Larkin; Beautrais (2011)²¹ randomizaram 11 pacientes entre 18 e 53 anos com depressão a usarem ketamina (0.2 mg/kg EV) em infusão de 1 a 2 minutos. Os pacientes foram excluídos se tivessem problemas médicos agudos, alterações laboratoriais que exigissem intervenção clínica, se tivessem diagnósticos de psicose, mania ou hipomania ao longo da vida, se estivessem recebendo medicamentos antipsicóticos ou antagonistas de NMDA. Os pacientes foram monitorados até 4 horas após a infusão e acompanhados diariamente por 10 dias. Os índices de MADRS diminuíram significativamente de 40,4 para 11,5 em 240 minutos e o tempo médio para o valor MADRS menor que 10 foi de 80 minutos. Esses dados sustentam a hipótese de que a ketamina é viável e eficaz no manejo de emergência, devido seu início rápido de ação. Os efeitos adversos relatados foram: sintomas psicotomiméticos, alteração da consciência. Entretanto, o estudo não dispôs de grupo-controle.

Em outra análise, a de Price et al. (2014)²², foram randomizados 57 pacientes com depressão resistente a usarem ketamina (0.5 mg/kg) ou midazolam (0.045 mg/kg) em infusão por 40 minutos. Foram excluídos os pacientes que pesquisaram psiquiatras da equipe inseguros para a participação no estudo devido ao risco suicídio grave e iminente. Dos pacientes tratados com ketamina, 53% obtiveram zero nas três medidas de suicídio após 24 horas da infusão, em comparação com 24% do grupo midazolam ($P = 0,03$). Os pacientes que possuíam maiores escores, foram os que apresentaram maiores quedas nos valores das escalas após o uso da ketamina. Além disso, 86,1% dos pacientes tratados com ketamina obtiveram pontuação inferior a 4 às 24 horas comparado a 61,9% do grupo midazolam para o mesmo horário ($p=0,04$). Os principais efeitos adversos foram: tonturas, visão turva, cefaleia, náuseas ou vômitos, xerostomia, má coordenação, má concentração e agitação.

Por fim, o estudo de maior amostra, Ballard et al. (2014)²³ randomizaram 133 pacientes entre 18 e 65 anos com depressão resistente ou transtorno bipolar a usar ketamina (0.5 mg/kg EV) em infusão por 40 minutos. Os pacientes foram avaliados 60 minutos antes da infusão, 40, 80, 120 e 230 minutos e 1, 2 e 3 dias após a infusão. Feito isso, chegaram aos resultados de que houve melhora na ideação suicida, depressão e ansiedade ($p < 0,05$). A ideação suicida na avaliação 60 minutos antes da infusão, não foi associada à idade ou ao gênero, mas ao histórico de tentativas de suicídio. Ademais, a melhora na ideação suicida não, necessariamente, foi acompanhada de melhora do quadro depressivo (correlação HRSD-SSI de 0.44).

DISCUSSÃO

O manejo agudo de quadros francos de ideação suicida em contexto emergencial é um desafio na prática médica devido ao alto tempo de latência dos fármacos comercialmente disponíveis.⁶ Mesmo o Lítio, uma intervenção amplamente utilizada nesse cenário, apresenta uma demora média de duas semanas para início da melhora clínica.^{11,10} Tendo em vista o alto risco de pacientes realizarem tentativa de suicídio durante o tempo de espera, mesmo sob vigilância familiar constante ou internação em

centros especializados, é fundamental o estudo de princípios ativos que minimizem esse risco. A partir análise dos estudos avaliados, pode-se inferir que a Ketamina não somente possui efeito sobre a ideação suicida, como também é uma estratégia eficaz no manejo de quadros emergenciais devido ao seu baixo tempo de início de ação, que oscilou em torno de 44 minutos nos estudos apreciados nesta revisão que relataram tal variável.^{5,16,17,21}

Os estudos analisaram o uso do antagonista NMDA em três contextos comuns na prática clínica: ideação suicida isolada, ideação suicida associada a síndrome depressiva/componente depressivo do transtorno bipolar ou ideação suicida associada a depressão resistente. Apesar de o conceito de depressão resistente oscilar entre os estudos pode-se considerar como a não resposta terapêutica a pelo menos 2 antidepressivos. O uso da Ketamina foi eficaz nos três contextos supracitados, devendo ser consideradas as limitações de validade externa dos estudos devido ao baixo número de pacientes avaliados e ausência de grupo controle em uma proporção dos trabalhos.¹⁴⁻²³

Três ensaios clínicos avaliaram a dose 0.2 mg/kg e sete ensaios clínicos em 0.5 mg/kg, com tempo de infusão oscilando entre 1 e 100 minutos, 40 minutos o tempo de escolha para a maior parte dos estudos. Foi percebido que os estudos que avaliaram a maior dose do anestésico apresentaram efeitos mais proeminentes no desfecho clínico.¹⁴⁻²³

Os efeitos adversos mais relatados foram leves e autolimitados, sendo apresentados principalmente manifestações inespecíficas como sedação, cefaleia, vertigem, síncope, lipotimia, insônia e inquietação. Nesse sentido, a tolerabilidade e baixa morbidade associada à intervenção é favorável ao seu uso nesse contexto. Entretanto, a administração deve ser realizada cautelosamente devido ao teórico potencial de depressão do sistema nervoso central e suas consequências clínicas como hipoventilação, acidose respiratória e morte.^{14,16-19,21,22}

A redução nos escores de ideação suicida induzida pela Ketamina não necessariamente esteve associada a redução nos índices de

depressão, nos estudos que mensuraram e compararam ambas as variáveis. Tal achado demonstra que a sua ação de antagonismo de receptores NMDA não necessariamente reduz o conhecido fator de risco (síndrome depressiva), mas sim apresentando ação direta na ideação suicida – um achado que pode contribuir para a elaboração e testes de novos princípios ativos para esta finalidade.^{18,19,23}

Somente um estudo trouxe a utilização da Ketamina com em doses de manutenção após a infusão inicial, que apesar dos resultados favoráveis, possui validades externa e interna limitadas devido ao baixo número de pacientes envolvidos no estudo.¹⁹

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Forma de citar este artigo: Guerra CB, Cunha GV, Donato ANA, Parreira CO, Peres PHM, Da Silva DOF. Ketamina no manejo farmacológico agudo da ideação suicida. Rev. Educ. Saúde 2019; 7 (1): 131-141.

CONCLUSÃO

Partindo do pressuposto de que a ideação suicida seja a causa mais frequente de emergência psiquiátrica, seu manejo adequado se faz estritamente necessário. Diante disso, a Ketamina se mostrou como um fármaco de ação rápida e sustentada na ideação suicida, bem como de efeitos adversos leves e autolimitados. Tendo em vista a escassez e até mesmo ineficácia dos tratamentos em uso atual, o uso intravenoso de dose única de 0.5mg/kg de Ketamina deve ser considerado no manejo dessa emergência psiquiátrica. São necessários ainda estudos que repliquem, em um maior número de pacientes, a eficácia e segurança da indicação de doses de manutenção após o episódio emergencial. Dessa forma, essa revisão além de colocar em pauta novas possíveis abordagens farmacoterapêuticas da ideação suicida, também enfatiza a necessidade de mais estudos a fim de elucidar variáveis ainda pouco compreendidas sobre a temática.

REFERÊNCIAS

1. Weber AN, Michail M, Thompson A, Fiedorowicz JG. Assessing and Managing Suicidal Ideation. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2016;43(2):341-54.
2. Center for Disease Control and Prevention. Ten Leading Causes of Death by Age Group, United States - 2014. National Vital Statistics, National Center for Health Statistics. 2016. p. 1-1.
3. Wen B, Lampe JN, Roberts AG, Atkins WM, Rodrigues AD, Nelson SD. Cross-National Prevalence and Risk Factors for Suicidal Ideation, Plans, and Attempts. *Br J Psychiatry.* 2008;454(192):98-108.
4. Nock MK, Hwang I, Sampson N, Kessler RC, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national analysis of the associations among mental disorders and suicidal behavior: Findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med.* 2009;6(8).
5. Reinstatler L, Youssef NA. Ketamine as a potential treatment for suicidal ideation: a systematic review of the literature. *Drugs R D.* 2015;15(1):37-43.
6. Bentley SM, Pagalilauan GL, Simpson SA. Major Depression. *Med Clin North Am.* 2014;98(5):981-1005.
7. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5. American P. Washington: Artmed; 2013.
8. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. Vol. 8, *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 2007. 67-104 p.
9. Pu J, Zhou X, Liu L, Zhang Y, Yang L, Yuan S, et al. Efficacy and acceptability of interpersonal psychotherapy for depression in adolescents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res. Elsevier Ireland Ltd;* 2017;253:226-32.
10. Wheat S, Dschida D, Talen MR. Psychiatric Emergencies. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2016;43(2):341-54.
11. LLC THA. Micromedex® Healthcare Series. Thomson Healthcare. 2017.
12. Al Jurdi RK, Swann A, Mathew SJ. Psychopharmacological Agents and Suicide Risk Reduction: Ketamine and Other Approaches. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(10).
13. Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lançon C, Brittner M, et al. Ketamine administration in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(18):3663-76.
14. Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, Collins K a, Lapidus K a, Iacoviello BM, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2015;ePub(ePub):ePub-ePub.
15. Kashani P, Yousefian S, Amini A, Heidari K, Younesian S, Hatamabadi HR. The Effect of Intravenous Ketamine in Suicidal Ideation of Emergency Department Patients. *Emerg (Tehran, Iran).* 2014;2(1):36-9.
16. Diazgranados, Nancy; ibrahim, Lobna; Brutsche, Nancy; Ameli, Rezvan; Henter, Ioline; Luckenbaugh, David; Machado-Vieira, Rodrigo; Zarate C. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an NMDA antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(12):1605-11.
17. 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. *Biol Psychiatry. Elsevier Inc.;* 2012;71(11):939-46.
18. Hu YD, Xiang YT, Fang JX, Zu S, Sha S, Shi H, et al. Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study. *Psychol Med.* 2015;46:1-13.
19. Voort JL, Morgan RJ, Kung S, Rasmussen KG, Rico J, Palmer BA, et al. Continuation phase intravenous ketamine in adults with treatment-resistant depression. *J Affect Disord. Elsevier;* 2016;206:300-4.
20. Burger J, Capobianco M, Lovern R, Boche B, Ross E, Darracq MA, et al. A Double-

Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Sub-Dissociative Dose Ketamine Pilot Study in the Treatment of Acute Depression and Suicidality in a Military Emergency Department Setting. *Mil Med.* 2016;181(10):1195–9.

21. Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(8):1127–31.

22. Price RB, Iosifescu DV, Murrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. Effects of Ketamine on Explicit and Implicit Suicidal Cognition: a Randomized Controlled Trial in Treatment-Resistant Depression. *Depress Anxiety.* 2014;31(4):335–43.

23. Ballard ED, Ionescu DF, Vande Voort JL, Niciu MJ, Richards EM, Luckenbaugh DA, et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: Relationship to reductions in

depression and anxiety. *J Psychiatr Res.* 2014;58:161–6.