



**Universidade Federal da Paraíba**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Departamento de Ciências Farmacêuticas**  
**Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)**  
**Tutora: Prof<sup>a</sup> Dra. Leônia Maria Batista**



**Escetamina intranasal (Spravato®): um novo tratamento para o Transtorno Depressivo Maior Resistente**

**Marina Barros de Oliveira Santos**

**João Pessoa - PB**  
**2020**

- **O Transtorno Depressivo Maior é uma doença grave e complexa → causa não esclarecida.**
- **Grande parte dos indivíduos acometidos são resistentes ao tratamento tradicional.**
- **Há a necessidade da descoberta de novas modalidades terapêuticas.**

## Transtorno Depressivo Maior (TDM)

- Transtorno depressivo
- Pelo menos **duas semanas** de duração



## Depressão Resistente a Tratamento (DRT)

- ✓ Resposta inadequada ou ausência de resposta;
- ✓ Dois antidepressivos sequenciais;
- ✓ Administrados de forma adequada;
- ✓ Dose igual ou superior à mínima efetiva;
- ✓  $\geq$  seis semanas → Não alcançam a remissão.

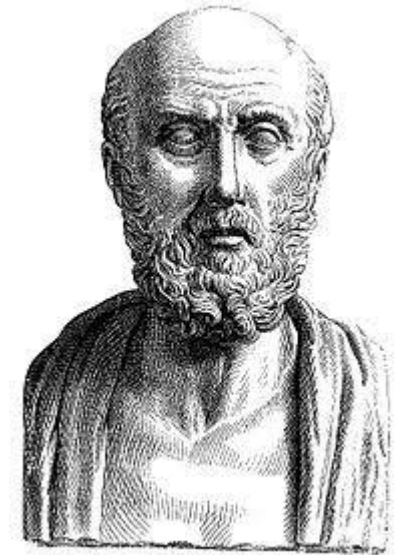
**(\*) Remissão** → desaparecimento completo ou parcial dos sintomas

- Etiologia → desconhecida

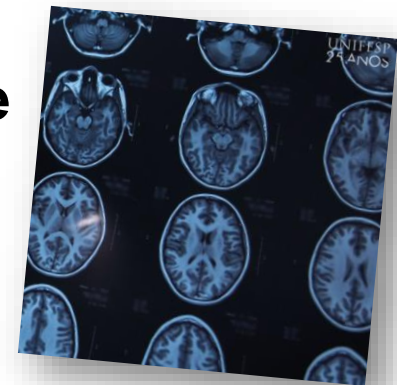
## Fatores de risco

- ↳ Duração do episódio atual;
- ↳ Episódios recorrentes;
- ↳ Início do sintomas antes dos 18 anos;
- ↳ Características psicóticas, ansiedade proeminente.
- ↳ Quadros de maior gravidade

- Teoria Humoral Hipocrática: a bílis negra → melancolia
- Século XX → Kraepelin (1855 – 1926) → primeiro a usar o termo “estados depressivos”
- Século XXI → desenvolver novas estratégias de classificação → ponte entre classificação psicopatológica e avanços em genética e neuroimagem



commons.wikimedia.org



www.unifesp.br

- Mundialmente → mais de **300 milhões**.
- Brasil → prevalência de depressão ao longo da vida no está em torno de **15,5%**.
- Estudos mostram prevalência ao longo da vida em até **20%** nas mulheres e **12%** para os homens.

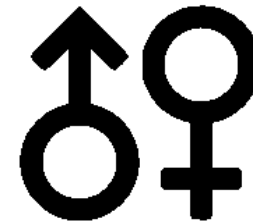
pixabay.com



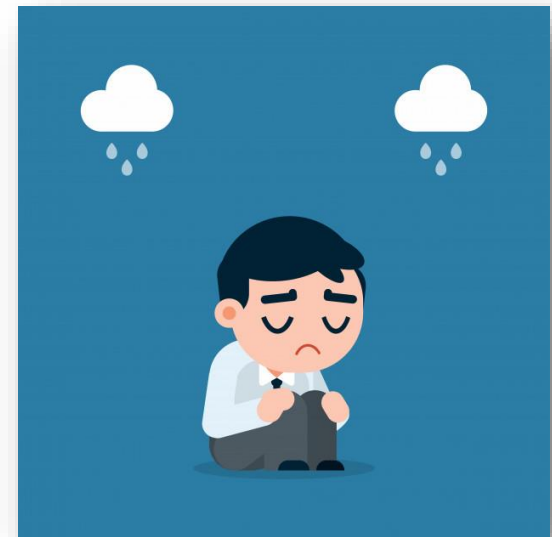
commons.wikimedia.org



www.clipartmax.com/



- Mais comum → final da 3ª década da vida.
- Cerca de **40%** dos pacientes com TDM não respondem aos medicamentos tradicionais.
- O risco de suicídio em DRT é o **dobro**.



br.freepik.com



- Mecanismos biológicos → desconhecidos

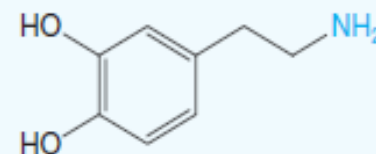
## Hipótese Monoaminérgica

→ déficit de **dopamina**, **norepinefrina** ou **serotonina** ou de seus receptores nos neurônios pós-sinápticos

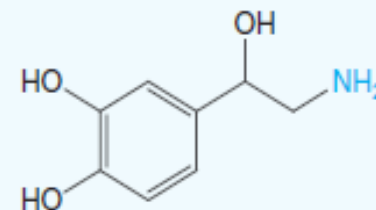
**Monoaminas**

→ **SNC** e **SNP**

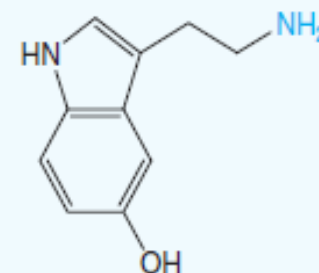
→ regulação do humor e emoção, mecanismos de recompensa, estado de vigília, estresse, aprendizado e memória



Dopamina



Norepinefrina



Serotonina

**Por que demora no mínimo  
duas semanas para  
melhoria sintomática com o  
tratamento?**

**Por que tantas pessoas  
apresentam resistência ao  
tratamento?**



**Hipótese da Transmissão Glutamatérgica**

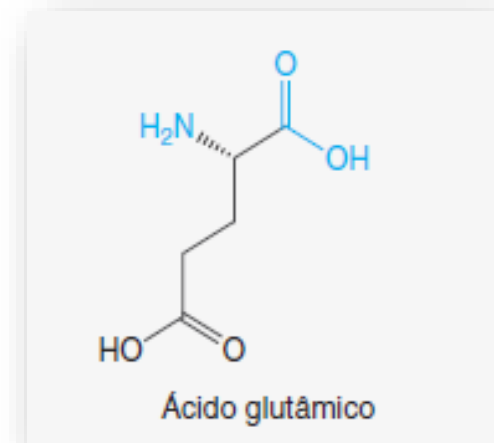
- **Indivíduos com TDM → níveis séricos de glutamato elevado.**

## Glutamato

- Aminoácido, principal neurotransmissor **excitatório** do SNC

Atua sobre

- Receptores ionotrópicos
  - ↳ AMPA, NMDA e Cainato
- Receptores metabotrópicos
  - ↳ mGluRs

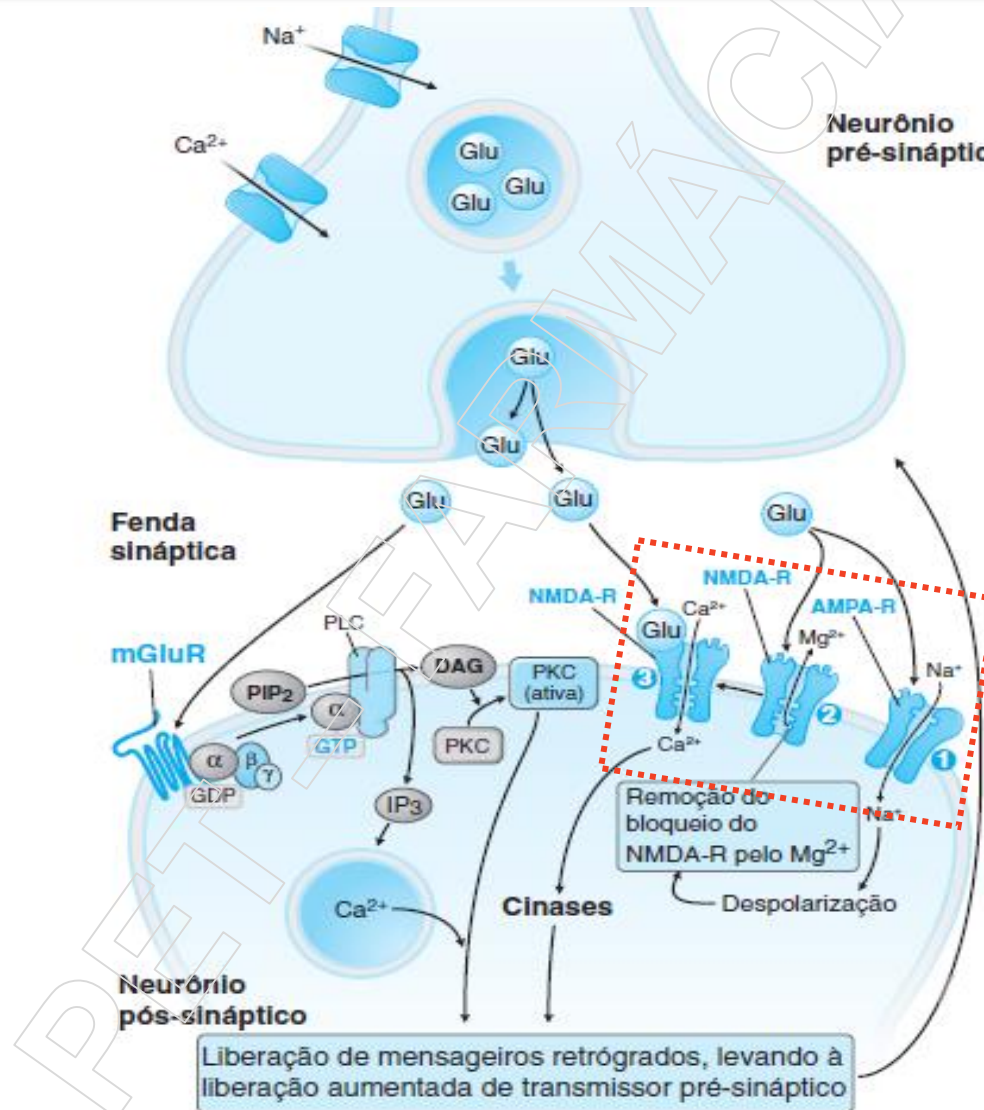


(GOLAN, 2014)

- Presente em todo o SNC
- Aprendizagem, memória, neuroplasticidade e **neurotoxicidade**

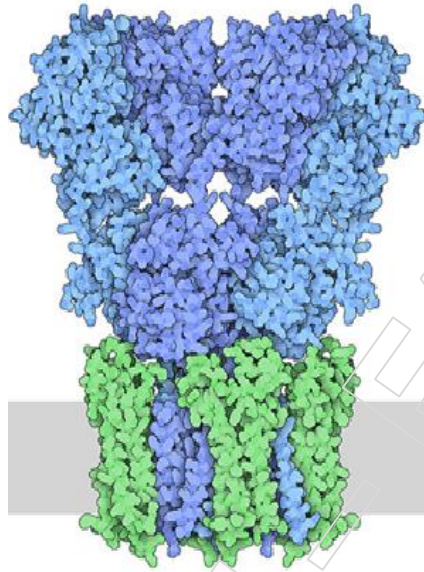
# Fisiopatologia

Escetamina intranasal (Spravato®) : uma nova terapia para Transtorno de Depressão Maior Resistente



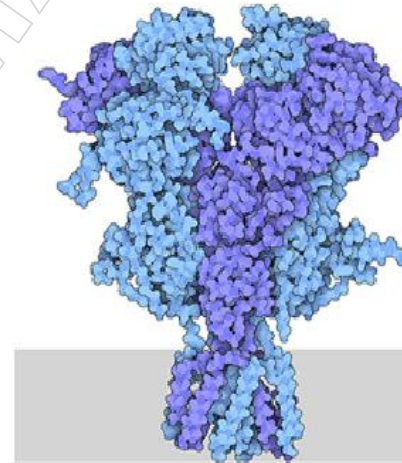
(GOLAN, 2014)

Receptor de alfa-amino-3-hidroxi-  
metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA)



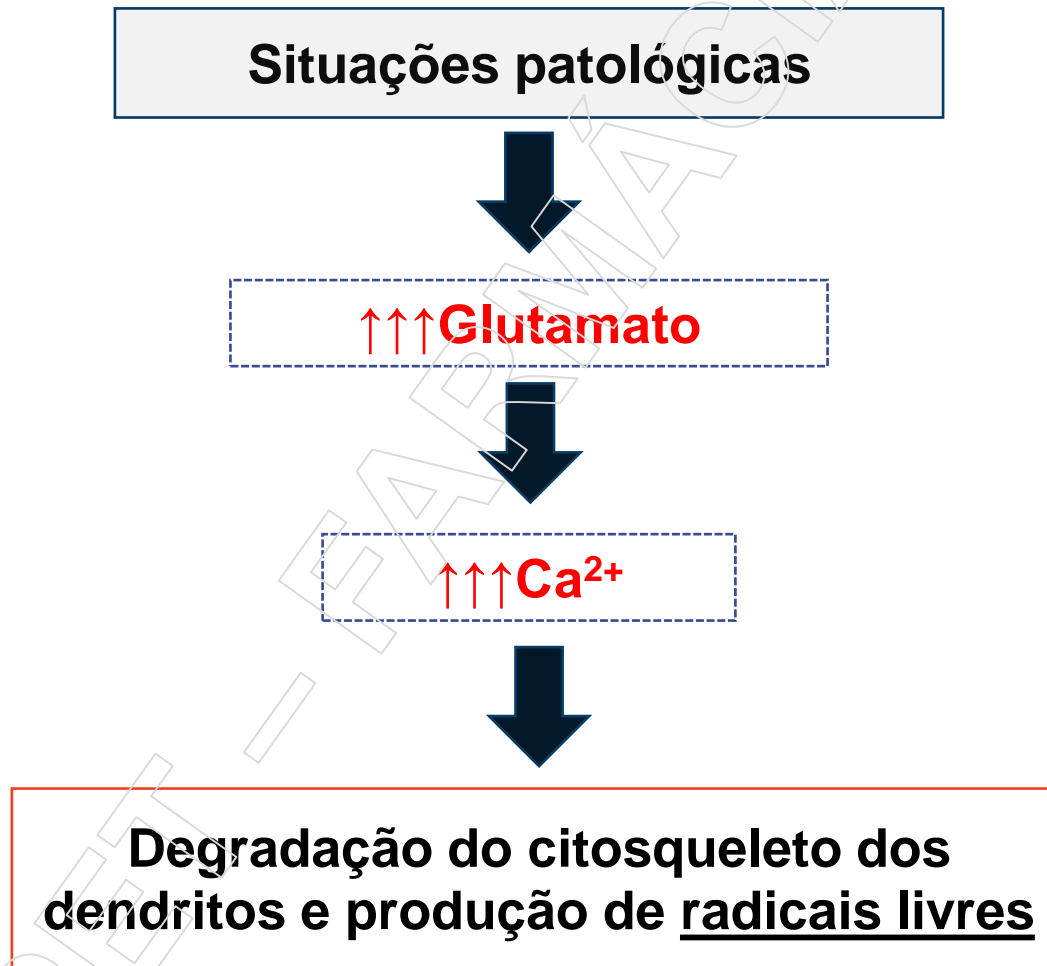
- Influxo de  $\text{Na}^+$  (e  $\text{Ca}^{2+}$ )

Receptor de N-metil-D-  
aspartato (NMDA)



- Influxo de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$
- Efluxo de  $\text{K}^+$

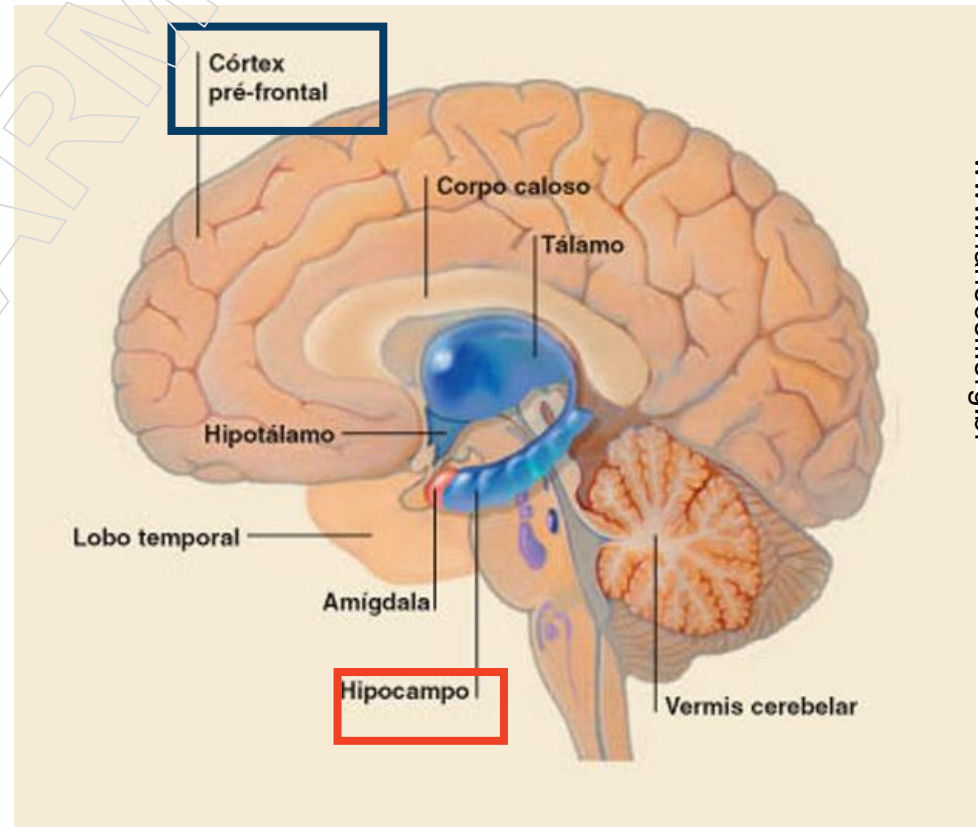
pdb101.rcsb.org



- Achados em tecido *post mortem* de indivíduos deprimidos → atrofia nos neurônios

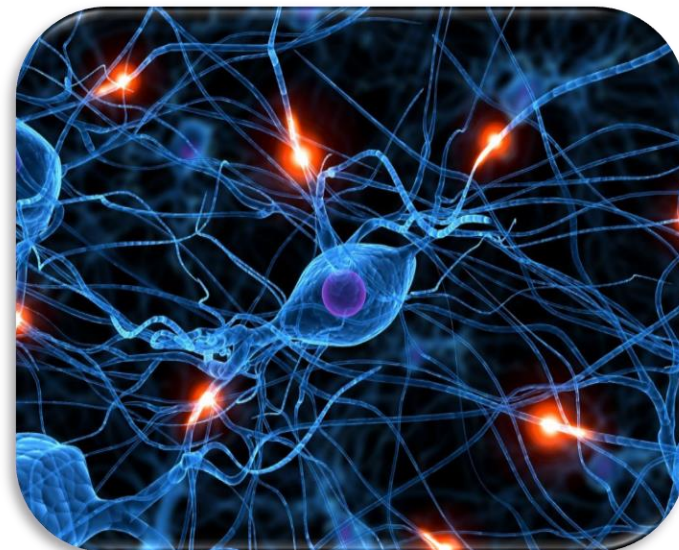
- **Córtex pré-frontal**

- **Hipocampo**



## Estudos clínicos

- Uso de antagonistas do NMDA → aumentam a gênese de sinapses.
- Em cultura com células neuronais → o tratamento com antidepressivos → ↓ **influxo de  $Ca^{2+}$**  promovido pelo glutamato → envolvimento do NMDA
- A ativação do AMPA e o aumento do BDNF são importantes para a melhoria da depressão → ↑↑↑ **plasticidade**





- **Clínico → médico psiquiatra**
- **Coleta da história do paciente + um exame do estado mental.**



**falta de resposta clínica a dois ensaios terapêuticos de classes diferentes → resistência**

# Diagnóstico

Escetamina intranasal (Spravato®) : uma nova terapia para Transtorno de Depressão Maior Resistente

- ✓ **Cinco dos seguintes sintomas**
- ✓ **Durante o mesmo episódio**
- ✓ **Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento da vida cotidiana.**

**1. Humor deprimido por longo período de tempo**

**2. Grande diminuição do interesse ou prazer na realização de tarefas**

**3. Perda ou ganho significativo de peso;**

**4. Insônia ou hipersonia;**

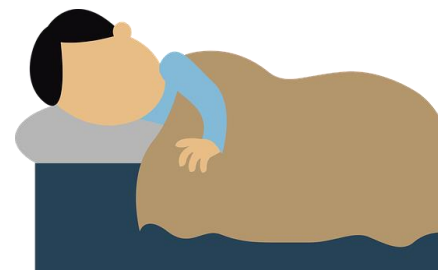
**5. Fadiga ou perda de energia;**



www.vittude.com



pixabay.com



pixabay.com

(AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014)

6. **Agitação ou retardo psicomotor;**
7. **Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva;**
8. **Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar;**
9. **Pensamentos recorrentes de morte ou ideação suicida recorrente;**

## Condições excludentes:

- **Uso substância ou a outra condição médica.**
- **Transtorno do espectro da esquizofrenia ou transtorno psicótico**
- **Episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco.**



# Diagnóstico

Escetamina intranasal (Spravato®) : uma nova  
terapia para Transtorno de Depressão Maior  
Resistente

- **Episódio** { **Único**  
**Recorrente**
- **Gravidade atual** { **Leve**  
**Moderado**  
**Grave**
- **Estado de remissão**
- **Presença de características psicóticas**

## Tratamento do Transtorno Depressivo Maior Resistente:

**Psicoterapia**



br.freepik.com

**Mudança da  
Farmacoterapia**



www.seekpng.com

**Neuroestimulação →  
Eletroconvulsoterapia (ECT)**



www.holiste.com.br

## Mudança da Farmacoterapia

- Utilização de doses elevadas dos antidepressivo em uso;
- Substituição de antidepressivo;
- Combinação e potencialização de antidepressivos.

**(\*) potencialização** → adição de um segundo agente farmacológico, não-antidepressivo, ao antidepressivo em uso, com o objetivo de atingir a remissão da sintomatologia

## Existem muitos tipos diferentes de medicamentos para a TDM:

**Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRI)**

**Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)**

**Inibidores seletivos de recaptção de serotonina e norepinefrina (SNRI)**

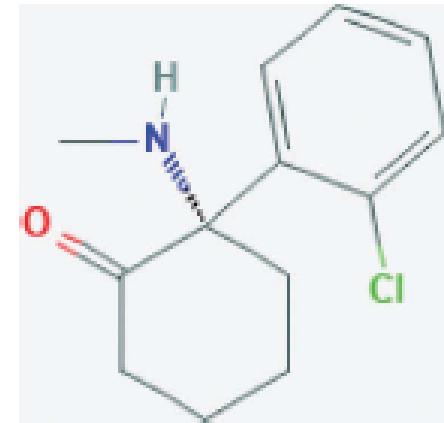
**Antidepressivos tricíclicos**

**Antidepressivos atípicos**



## Escetamina intranasal (Spravato®)

- Aprovada Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos.
- S-enantiômero da cetamina isolado.
- Antagonista não seletivo e não competitivo no receptor NMDA.
- Administração: **via intranasal**
- Principal metabólito circulante → noresketamina.



KRYST; KAWALEC; PILC (2019)



# Tratamento

Escetamina intranasal (Spravato®) : uma nova terapia para Transtorno de Depressão Maior Resistente

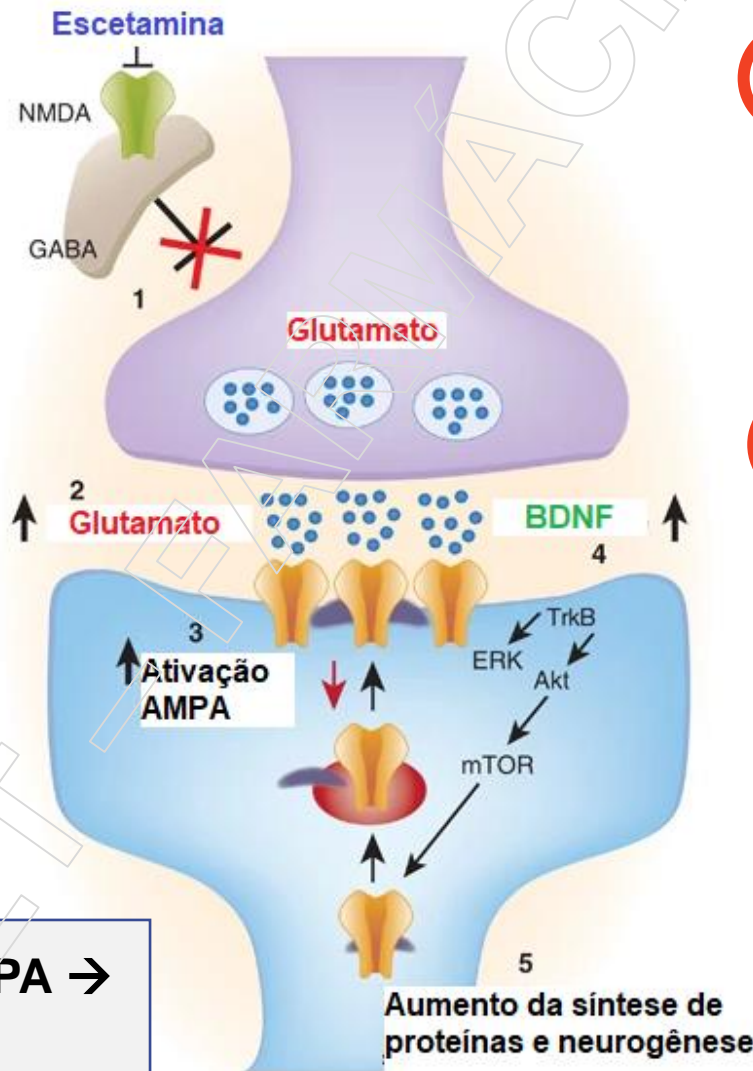
**1** Bloqueio de receptores de NMDA

Diminuição do feedback inibitório GABAérgico

Desinibição da neurotransmissão glutamatérgica

**2** ↑ Glutamato

**3** Ativa receptores AMPA → influxo de Na<sup>2+</sup>



**4** Alterações moleculares na via de sinalização do mTOR

**5** Síntese de novas proteína → ↑ BDNF em regiões cerebrais como o hipocampo

Crescimento e sobrevivência neuronal

www.nature.com

(DWYER; DUMAN, 2013)

## Indicado

- **TDM → pelo menos dois antidepressivos (monoterapia) de dose adequada e duração (geralmente pelo menos 4 a 6 semanas**

## Contra-indicado

- **Hipersensibilidade aos componentes da fórmula;**
- **Grávidez;**
- **Problemas nos vasos sanguíneos.**

# Tratamento

Escetamina intranasal (Spravato®) : uma nova terapia para Transtorno de Depressão Maior Resistente

- O paciente autoadministra o spray nasal Spravato®.
- Sob a supervisão de um profissional de saúde em um consultório ou clínica médica credenciada .

## Profissional de saúde

- Instruir o paciente sobre como operar o dispositivo de pulverização nasal.
- Verificar a situação do paciente.



www.ufrgs.br

# Tratamento

Escetamina intranasal (Spravato®) : uma nova terapia para Transtorno de Depressão Maior Resistente

<b>Fase de Indução</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Semanas 1 a 4:</b> <b>Dia 1 → dose inicial 56 mg</b> <b>Doses subsequentes → 56 ou 84 mg 2x por semana</b></li></ul>
<b>Fase de manutenção</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Semana 5 a 8:</b> <b>Dose 56 ou 84 mg 1 x por semana</b></li><li>• <b>Semana 9 em diante:</b> <b>Dose 56 ou 84 mg 1x por semana ou a cada duas semanas</b></li></ul>

- A biodisponibilidade absoluta média → 48%
- Não são observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas
  - ↳ Depressores do SNC → sedação em excesso.
  - ↳ Estimulantes ou inibidores da monoaminooxidase → aumento da pressão arterial.



## Efeitos adversos

- **Sonolência;**
- **Dissociação;**
- **Disgeusia;**
- **Vertigem e náusea;**
- **Hipoestesia oral;**
- **Visão turva e cefaleia;**
- **Aumento da pressão sanguínea.**



inisp.com.br



pt.dreamstime.com



www.gachnd.org

## Preços do Spravato® pelo fabricante:

Dose	Preço (dólares)	Preço (reais)
56 mg	US\$ 590	R\$ 3.110,30
84 mg	US\$ 885	R\$ 4.665,45

- Realizar um acompanhamento farmacoterapêutico eficiente com a paciente
- Promoção de educação em saúde, resolução dos problemas relacionados a medicamentos e manutenção dos objetivos terapêuticos da paciente
- Inovação e descoberta de novos Fármacos





# Considerações finais

Escetamina intranasal (Spravato®) : uma nova terapia para Transtorno de Depressão Maior Resistente

- **Transtorno Depressivo Maior é uma doença grave, complexa, de causa desconhecida.**
- **Cerca de 40% dos indivíduos apresentam resistência.**
- **Escetamina é o primeiro antidepressivo administrado por via intranasal.**
- **Por mais inovadora que seja, a Escetamina não está indicada para todos os casos de TDM, muito menos substituirá as demais opções nas farmácias.**



**Universidade Federal da Paraíba**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Departamento de Ciências Farmacêuticas**  
**Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)**  
**Tutora: Prof<sup>a</sup> Dra. Leônia Maria Batista**



**Escetamina intranasal (Spravato®): um novo tratamento para o Transtorno Depressivo Maior Resistente**

**Marina Barros de Oliveira Santos**

**João Pessoa - PB**  
**2020**