

NOTA TÉCNICA 10454**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO****CÂMARA/VARA:** 11ª CACIV**COMARCA:** Lavras**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:****IDADE:** 38 anos**PEDIDO DA AÇÃO:** SPRAVATO (cloridrato de escetamina)**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** Depressão recorrente**FINALIDADE / INDICAÇÃO:****REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG-655652**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2026.0010454**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

1. O tratamento/medicamento solicitado consta do rol da ANS?

R: Não

2. Existe, ou não, negativa expressa da ANS ou pendência de análise em proposta de atualização do rol (PAR)?

R: Da fonte consultada (portal GOV), não consta nenhuma constata nenhuma avaliação do medicamento)

3. Existe alternativa terapêutica adequada para a condição do paciente no rol de procedimentos da ANS?

R: Sim

Se houver, gentileza informar, se possível, os custos do tratamento/medicamento que ora é solicitado e os da eventual alternativa terapêutica.

R: O Spravato (escetamina) tem um preço de varejo que varia entre R\$ 2.590,00 e R\$ 3.230,00 por caixa com 1 frasco de 28mg (frequentemente o tratamento exige mais de um frasco por sessão). Na tabela oficial da CMED, o Preço Máximo ao Consumidor pode atingir tetos próximos a esse valor dependendo das alíquotas.

4. Há comprovação de eficácia e segurança do tratamento à luz da medicina baseada em evidências de alto grau ou ATS, respaldadas por evidências científicas de alto nível?

R: Não

5. Existe registro na ANVISA?

R: SIM

6. O tratamento/medicamento solicitado é de uso domiciliar ou somente pode ser administrado em unidades de saúde?

R: Administrado nas unidades de saúde. Spravato deve ser administrado por via intranasal sob supervisão direta de um profissional de saúde. Cada dispositivo de spray nasal libera 28 mg de esketamina; utilize 2 dispositivos para uma dose de 56 mg ou 3 dispositivos para uma dose de 84 mg, com um intervalo de 5 minutos entre cada dispositivo. Os pacientes devem evitar alimentos por pelo menos 2 horas antes da administração e evitar líquidos por pelo menos 30 minutos antes.

Requisitos de monitoramento: Os pacientes devem ser monitorados por pelo menos 2 horas após cada sessão de tratamento, incluindo oximetria de pulso para avaliação do estado respiratório. A pressão arterial deve ser avaliada antes da administração da dose e aproximadamente 40 minutos após a administração (correspondendo

à concentração máxima). Os pacientes não podem sair do local até estarem clinicamente estáveis.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Esketamine for treatment resistant depression (dados compilados)

Introdução: A Depressão Resistente ao Tratamento (DTR) é uma condição comum e onerosa com resultados ruins e poucas opções de tratamento. A escetamina é o enantiômero S da cetamina e foi recentemente aprovada pela FDA nos Estados Unidos para o tratamento da depressão que não respondeu aos testes de dois ou mais antidepressivos. Áreas abrangidas: Esta revisão discutirá brevemente as opções de tratamento atuais para TRD e, em seguida, revisará a esketamina. A literatura relevante foi identificada por meio de pesquisas em bancos de dados on-line e os dados de ensaios clínicos foram fornecidos pela Janssen Pharmaceuticals. A farmacologia, incluindo cinética e dinâmica, é discutida e, em seguida, os dados clínicos relativos à eficácia e segurança da esketamina dos ensaios de Fase 2-3 são revisados. Opinião de especialistas: Na opinião de especialistas, os autores discutem vários fatores, incluindo paciente, médico e fatores sociais que influenciarão o uso de esketamina. Embora a eficácia da escetamina em comparação com o uso off-label de cetamina racêmica permaneça incerta, tanto a aprovação da escetamina para uso em TRD quanto os dados de segurança de longo prazo podem posicioná-la preferencialmente acima da cetamina racêmica, embora fatores como custos e requisitos de monitoramento possam limitar seu uso. Embora permaneçam dúvidas em relação à duração e frequência do tratamento, bem como ao potencial de dependência, a escetamina é uma nova opção de tratamento que oferece uma nova esperança.

As evidências que sustentam a aprovação da esketamina pela FDA vieram de quatro ensaios randomizados controlados por placebo; três avaliados curtos eficácia a termo (uma em pessoas com mais de 65 anos) e uma

escetamina tratamento de manutenção.7-10 Os ensaios de curto prazo compararam quatro semanas de injeção intra nasal esketamina (duas vezes por semana) com placebo após uma introdução fase observacional para confirmar a resistência ao tratamento. Depois randomização, os participantes foram transferidos para outro antidepressivo mais esketamina ou placebo. Resultado primário foi a mudança na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg(MADRS), a escala de avaliação clínica padrão-ouro para depressão. Os desfechos secundários incluíram resposta ($\geq 50\%$ de queda na pontuação MADRS) e remissão ($\text{MADRS} \leq 12$). Um dos dois ensaios em pessoas com menos de 657 8 mostrou uma significativamente maior redução na pontuação MADRS naqueles que receberam esketamina

.8

Análises agrupadas de ambos os ensaios mostraram benefícios significativos associados à esketamina, incluindo alteração no MADRS e taxa de resposta, mas não de remissão.11 No terceiro ensaio, a esketamina melhoraram os escores de depressão em uma magnitude semelhante àquela relatado na análise combinada, mas a melhora não foi significativamente diferente do observado com placebo.9 Uma mudança na pontuação MADRS de cerca de 2 é considerado o mínimo resposta clinicamente relevante. O tamanho do efeito relatado em um ensaio de esketamina positivo8 (uma diferença média na pontuação MADRS de cerca de 4) foi semelhante ao dos antidepressivos na depressão. **Notavelmente, a esketamina e a cetamina parecem exercer efeitos dentro um dia, enquanto os antidepressivos geralmente levam semanas.**

O estudo de manutenção testou a eficácia da esketamina mais antidepressivo em retardar a recaída em participantes com remissão ou resposta durante tentativas anteriores de esketamina. esketamina reduziu a recaída em 51% entre as pessoas em remissão e 70% entre os respondedores com mais de 16 semanas. Mais eventos adversos foram

relatados com esketamina, sendo o mais comum transitório disgeusia (distorção do paladar), vertigem, dissociação, sonolência, e tontura (incidência 20,4-27% v <7% com placebo).¹⁰ A maioria eventos adversos foram leves a moderados, observados logo após dosagem, e geralmente resolvidos no mesmo dia. Ensaios clínicos de longo prazo e dados de eficácia do “mundo real” agora são necessários para quantificar a duração da resposta, identificar o regime de tratamento mais seguro e eficaz, e avaliar tratamentos adjuvantes, incluindo psicoterapia.

Conclusões

Há uma necessidade em psiquiatria de novas opções de tratamento para TRD. Algumas das opções atuais incluem neuroestimulação e medicamentos adjuntos, ambos os quais podem carregar efeitos adversos. Novos antidepressivos visando o glutamato sistema oferece promessa como antidepressivos rápidos com um novo mecanismo. A entrada da esketamina no campo da psiquiatria vem logo após a empolgação inicial estudos sobre cetamina racêmica, que têm sido de curto prazo em natureza. Ficou claro que a cetamina tem propriedades antidepressivas, mas a segurança e a dosagem a longo prazo permanecem obscuras. Os dados da esketamina preencheram as lacunas que faltam na cetamina literatura. Até o momento, 3/5 estudos sobre esketamina 3 atingiram todos os desfechos com resultados positivos, enquanto os outros dois falharam em atender endpoint, mas mostrou uma tendência favorável para o benefício. A falha em atingir o desfecho nesses estudos pode ter sido um reflexo do desenho do estudo (dosagem fixa vs flexível), potência e 8 J. SWAINSON ET AL. alta resposta placebo de um tratamento da mesma forma, deve-se notar que os estudos com escetamina geralmente foram conduzidos em pacientes com depressão mais grave do que seria típico em estudos de fase 3 para antidepressivos aprovados pela FDA e medicamentos de tratamento adjuvante para

depressão [79]Os dados de tolerabilidade e segurança parecem promissores, com dados agora estendendo-se por até um ano, que atualmente não estão disponíveis para própria cetamina. Até o momento, os dados sobre possíveis preocupações com toxicidade urinária e cognitiva são tranquilizadores. Como a esketamina é usada no mundo real, mais dados serão necessários em relação ao potencial viciante e eficácia no mundo real, bem como como a duração ideal do tratamento.

8. Opinião especializada

A esketamina oferece uma opção de tratamento excitante e inovadora para TRD. Dado que os ensaios foram conduzidos em pacientes gravemente deprimidos, a esketamina pode ser uma alternativa ou mesmo fornecer maior eficácia do que os medicamentos adjuvantes atualmente disponíveis. A natureza transitória dos efeitos colaterais da esketamina pode conferir uma vantagem sobre os efeitos colaterais metabólicos e extrapiramidais que podem estar associados a antipsicóticos atípicos comumente usados como adjuvantes do tratamento. Esta seção de comentários irá abordar a esketamina, seu uso e papel da perspectiva do paciente, o profissional, a sociedade e as implicações a longo prazo.

8.1. Considerações do paciente

A esketamina oferece aos pacientes com TRD uma opção que tem sido aprovado pela FDA e elimina a incerteza associada com cetamina racêmica usada em alguns ambientes clínicos. Embora acesso e custo podem desempenhar um papel para alguns pacientes, a eficácia dos dados de ensaios de esketamina fornecem esperança para a difícil tarefa de tratar pacientes com depressão. O estigma associado aos tratamentos de neuroestimulação pode levar o paciente a preferir esketamina como alternativa. Este tratamento é único porque causa vários efeitos colaterais psicológicos agudos, então os pacientes devem receber psicoeducação

adequada antes do tratamento e cuidados de suporte durante tratamento. Embora a cetamina tenha sido usada para tratar a depressão em vários ambientes, por várias especialidades médicas, nossa experiência clínica é que os pacientes requerem e se beneficiam de suporte de saúde mental durante os tratamentos com cetamina e o mesmo padrão de atendimento seria recomendado para tratamentos com esketamina, de modo a minimizar qualquer risco de dano psicológico. **A esketamina não deve ser posicionada como uma panacéia para depressão resistente, mas potencialmente uma boa opção para tratamento de curto prazo** com resultados favoráveis por até um ano. Os efeitos colaterais de curto prazo tendem a ser transitórios natureza, provavelmente melhorando a aceitabilidade da carga de efeitos colaterais para os pacientes em comparação com outras opções de medicação adjuvante.

Clinicamente, os efeitos adversos da esketamina devem ser avaliados contra o alívio do fardo da depressão. Embora seja um agente promissor, a dosagem de esketamina e os efeitos colaterais a longo prazo permanecem desconhecidos. Além de um ano, o uso contínuo de esketamina deve ser considerada caso a caso, considerando os riscos e benefícios potenciais de continuar e interromper o tratamento. Essa avaliação deve levar em de conta fatores , como resposta individual, preferência, tolerabilidade, potencial de dependência e outras opções de tratamento.

8.2. Considerações do profissional

O papel dos agentes glutamatérgicos no tratamento da depressão foi anunciado opções de tratamento muito empolgantes para os médicos, mas existem controvérsia, mesmo entre os psiquiatras, quanto ao uso da cetamina na depressão. A declaração de consenso do Reino Unido de 2017 sobre cetamina para depressão sugere que ela seja usada apenas

como parte de estudos de pesquisa, mas que usam fora dos estudos formais devem ser apoiada por uma segunda opinião do psiquiatra, incluir informações consentimento e incorporar uma coleção de dados de um programa de monitoramento de humor [91]. A declaração de posição da Associação Psiquiátrica Americana sobre o uso de cetamina aponta para a falta de eficácia a longo prazo dados e fornece muitas sugestões criteriosas para o monitoramento do paciente [92]. Seria sensato que qualquer médico que prescrevesse esketamina também revisasse e implementasse as sugestões detalhadas lá.[92]. Rede Canadense de Transtornos de Humor e Ansiedade(CANMAT) colocou a cetamina IV como tratamento adjuvante de terceira linha para depressão em suas diretrizes de tratamento de transtorno bipolar de 2018 [93], mas as diretrizes de tratamento de depressão de 2016 ainda listam cetamina como um tratamento "experimental" [6], que limitou seu uso. Aprovação regulatória de esketamina para TRD com falha de dois ou mais antidepressivos ajudarão os médicos a oferecer um antidepressivo de ação rápida para populações menos resistentes ao tratamento, e pode diminuir a carga geral da doença se um agente glutamatérgico é usado no início do curso da doença.

Eficácia e tolerabilidade

A esketamina em comparação com a cetamina racêmica permanece incerta. Há discrepância na literatura sobre qual enantiômero (R ou S) oferece o melhor efeito antidepressivo e mais tolerabilidade. Tem havido um espectro de eficácia super promissora e, pelo menos, vezes abaixo do esperado em alguns dos ensaios clínicos. No entanto, agora existe um corpo de literatura para apoiar o uso contínuo de esketamina, enquanto os estudos de cetamina tendem a se concentrar apenas em infusões únicas ou uma série de 6-8 tratamentos. 'Manutenção' dados de tratamento para cetamina racêmica são limitados a ensaios que duram apenas algumas

semanas, ou relatos de casos retrospectivos. Os ensaios de escetamina atingiram os objetivos do endpoint primário em três ensaios, mas falharam em alcançar o desfecho primário em outros dois. Pode haver várias razões para isso. Primeiro, no ensaio de dose aguda TRANSFORM 1, a dose de 84 mg foi analisada antes da dose de 56 mg e falhou em separado do placebo. Como tal, a dose de 56 mg não foi oficialmente analisada, mas separou-se do placebo em 'análise exploratória'. Observou-se que os pacientes que receberam 84 mg foram provavelmente mais doentes do que o grupo de 56 mg. Da mesma forma, o estudo TRANSFORM 3, que analisou a população com mais de 65 anos, também não conseguiu atingir seu ponto final primário. Ainda assim, deve-se notar que os pacientes inscritos para esses estudos estavam gravemente doentes e é encorajante que haja dados positivos de curto prazo e de 1 ano com escetamina para esta população. Neste momento, estudos comparativos futuros com outros tratamentos adjuvantes para depressão, como antipsicóticos atípicos, são necessários. Finalmente, ensaios comparativos com diferentes formulações e regimes de entrega com escetamina e cetamina racêmica podem fornecer alguma clareza em alcançar muito mais precisão em pacientes com depressão. Além disso, os ensaios da Fase 4 devem ser conduzidos para reunir dados de longo prazo para abordar segurança, eficácia, tolerabilidade e potencial viciante. Os médicos que prescrevem escetamina devem monitorar diligentemente os pacientes quanto a efeitos adversos e a resposta do paciente a facilitar a ponderação do risco/benefício do tratamento para cada paciente.

8.3. Considerações sociais

Embora as evidências do papel da cetamina no tratamento da depressão estejam crescendo, ainda há um mal-entendido considerável de uma perspectiva social sobre o seu papel terapêutico. A direção da aceitabilidade parece provavelmente ser ditada por sugestões sociais. Houve extensa

cobertura da mídia e da mídia social sobre cetamina /esketamina devido à sua nova oferta de natureza antidepressiva alívio rápido do sofrimento, combinado com a controvérsia como substâncias de abuso potencial. A FDA adotou uma abordagem cautelosa e disponibilizou a esketamina através de sua distribuição restrita sistema, Sistema de Gestão de Avaliação de Risco, 'REMS'. A FDA também afirmou que a esketamina 'deve ser administrada em um consultório médico onde o prestador de cuidados de saúde pode monitorar o paciente'. Essa distribuição restrita, embora estabelecida como uma proteção, pode limitar os profissionais de escolher isso como uma opção terapêutica devido a obstáculos práticos incapacidade de administrar tratamentos no ambiente de cuidados de saúde. O REMS para esketamina também pode criar um novo padrão de atendimento, desaprovando pesadamente prescrição de cetamina para consumo em qualquer forma. **Enquanto preocupações pois diversão e abuso não devem ser considerados levianamente, o viciopotencial de cetamina ou esketamina pode ser considerado semelhante a outros medicamentos psiquiátricos comumente usados, como estimulantes ou benzodiazepínicos.**

8.4. visão de longo prazo

A aprovação da esketamina pela FDA traz uma nova opção de tratamento para a depressão resistente ao tratamento. Devido às múltiplas influências descritas anteriormente envolvendo paciente, médico e fatores sociais, haverá muitas questões em jogo determinando onde a própria esketamina acabará por se estabelecer dentro da prática psiquiátrica. Várias formulações de racêmico cetamina tem sido usada off-label por algum tempo para tratar depressão, mas este tratamento tem disponibilidade limitada dentro dos sistemas de saúde pública, ou limitados àqueles que podem cobrir o custo em ambientes privados. Com esketamina aprovado

para a indicação TRD, parece provável que mais terceiros e pagadores podem cobrir o custo, embora seja mais caro do que a própria cetamina. Curiosamente, embora seja bem conhecido que a cetamina racêmica tem propriedades antidepressivas, esketamina foi estudada por Janssen apenas como adjuvante, acompanhado de uma mudança no antidepressivo. Os próprios antidepressivos carregam efeitos colaterais de longo prazo efeitos, incluindo ganho de peso e disfunção sexual. À medida que a esketamina começa a ser prescrita por psiquiatras, parece provável que experiência clínica pode ser obtida usando esketamina como monoterapia, particularmente no subconjunto de pacientes que tentaram quase todas as classes de antidepressivos com nenhum ou benefício limitado. Mais pesquisas, incluindo ensaios clínicos de Fase IV, devem ser concluídas para determinação dos efeitos a longo prazo da IN esketamina, que podem levar a direções terapêuticas futuras. A primeira aprovação de um antidepressivo de ação rápida é um desenvolvimento emocionante e é provável que seja seguido pelo desenvolvimento de outros agentes glutamatérgicos. Devido a limitações com entrega, parece provável que haverá um impulso para um agente oral que atua no sistema glutamato. estudos futuros podem trazer mais entendimento quanto aos mecanismos de ação da cetamina e esketamina e pode orientar o medicamento direcionado desenvolvimento.

Conflitos de interesses

J Swainson recebeu honorários de palestras de Otsuka e Lundbeck e atuou em conselhos consultivos para Otsuka, Lundbeck e Janssen.

R Thomas, S Dursun e M Demas atuaram em conselhos consultivos para Jansen. C Chrenek recebeu honorários de orador de Otsuka e atuou em conselhos consultivos para Otsuka, Lundbeck e Janssen.

LJ Klassen recebeu bolsas de pesquisa e honorários de palestrante de e

atuou em um conselho consultivo da Shire. Eles também receberam honorários de palestrantes e atuaram em conselhos consultivos da Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Purdue e Sunovion. Eles também atuaram como consultores conselho da Allergan e recebeu honorários de palestrante da CPA e The Canadian ADHD Resource Alliance. P Chokka recebeu honorários de palestrante e atuou em conselhos consultivos para Allergan, Lundbeck, Janssen, Purdue, Sunovion e Shire. Eles também receberam bolsas de pesquisa de Lundbeck, Janssen e Shire. Os autores não têm nenhuma outra afiliação relevante ou envolvimento financeiro com qualquer organização ou entidade com interesse financeiro ou conflito com o assunto ou materiais discutidos neste manuscrito além daqueles divulgados. divulgações do revisor **Um revisor deste manuscrito em um inventor detentor de uma patente de Rketamina no tratamento da depressão.** Os revisores deste manuscrito não têm outras relações financeiras relevantes ou de outra forma divulgar.

MEDICAÇÃO ANTI DEPRESSIVA DISPONÍVEL NO SUS

Existe atualmente uma grande variedade de medicamentos antidepressivos disponíveis no mercado. No entanto, não existem diferenças significativas entre eles no que concerne à sua eficácia, não havendo, portanto, critérios objetivos para escolha do medicamento a ser usado. O SUS através da RENAME/2020, disponibiliza regularmente antidepressivos (antidepressivos tricíclicos, quais sejam a Amitriptilina, a Clomipramina e a Nortriptilina), a Fluoxetina, além do cloridrato de bupropiona (eventualmente usado no tratamento da depressão). Vários estudos científicos comprovam os benefícios da associação da psicofarmacoterapia à psicoterapia no tratamento da depressão. O SUS disponibiliza atendimento psicológico com

psicoterapia em diversas unidades municipais e estaduais de saúde. **“Estudos demonstram que os vários antidepressivos apresentam eficácia equivalente em grupos de pacientes, quando administrados em doses comparáveis.** Como não se pode prever qual antidepressivo será o mais efetivo para um determinado paciente, a escolha é feita empiricamente. Falha na resposta com uma classe de antidepressivo ou um antidepressivo de uma classe não servem para predizer uma não-resposta à outra classe ou outro fármaco dentro de uma classe. Em adição às intervenções farmacológicas, a psicoterapia deveria ser empregada”. As diretrizes orientam que a decisão por qual medicamento prescrever seja guiada pelas características do paciente e pela melhor evidência disponível. Os medicamentos pleiteados não estão contemplados em nenhum dos componentes de assistência farmacêutica com financiamento pactuado no SUS, sejam eles: Componente Básico (Município), Componente Estratégico (Federal), ou Componente Especializado (Estadual). Os medicamentos requeridos representam alternativas terapêuticas no tratamento da depressão. Porém, não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar que o requerente esgotou as alternativas terapêuticas regularmente disponíveis na rede pública, que há refratariedade às essas alternativas, e que há imprescindibilidade de uso específico dos medicamentos requerido.

De acordo com a bula aprovada pela FDA, Spravato (esketamina) é um antagonista do receptor NMDA intranasal aprovado para duas indicações: depressão resistente ao tratamento (DRT) em adultos como monoterapia ou em conjunto com um antidepressivo oral, e sintomas depressivos em adultos com transtorno depressivo maior (TDM) com ideação ou comportamento suicida agudo em conjunto com um antidepressivo oral

Dosagem para DRT: A fase de indução (semanas 1-4) consiste em 56 mg ou 84 mg administrados duas vezes por semana. A fase de manutenção (semanas 5-8) consiste em 56 mg ou 84 mg uma vez por semana. A partir da semana 9, a dosagem é individualizada para cada 2 semanas ou uma

vez por semana, com base na dosagem menos frequente necessária para manter a remissão/resposta.

Dosagem para Transtorno Depressivo Maior (TDM) com ideação ou comportamento suicida agudo: A dose recomendada é de 84 mg duas vezes por semana durante 4 semanas, podendo ser reduzida para 56 mg com base na tolerabilidade. A evidência de benefício terapêutico deve ser avaliada após 4 semanas para determinar a necessidade de continuidade do tratamento. O uso além de 4 semanas não foi sistematicamente avaliado nesta indicação.

Requisitos de administração: Spravato deve ser administrado por via intranasal sob supervisão direta de um profissional de saúde. Cada dispositivo de spray nasal libera 28 mg de esketamina; utilize 2 dispositivos para uma dose de 56 mg ou 3 dispositivos para uma dose de 84 mg, com um intervalo de 5 minutos entre cada dispositivo. Os pacientes devem evitar alimentos por pelo menos 2 horas antes da administração e evitar líquidos por pelo menos 30 minutos antes.

Requisitos de monitoramento: Os pacientes devem ser monitorados por pelo menos 2 horas após cada sessão de tratamento, incluindo oximetria de pulso para avaliação do estado respiratório. A pressão arterial deve ser avaliada antes da administração da dose e aproximadamente 40 minutos após a administração (correspondendo à concentração máxima). Os pacientes não podem sair do local até estarem clinicamente estáveis.

Os alertas em destaque incluem riscos de sedação, dissociação, depressão respiratória (incluindo relatos raros de parada respiratória na experiência pós-comercialização), abuso e uso indevido, e pensamentos e comportamentos suicidas.

As reações adversas mais comuns ($\geq 5\%$ e pelo menos duas vezes maiores que o placebo) incluem dissociação, tontura, sedação, aumento da pressão arterial, hipoestesia, vômito, humor eufórico e vertigem.

Programa REMS: Spravato está disponível apenas por meio de um programa restrito de Estratégia de Avaliação e Mitigação de Riscos (REMS). Os estabelecimentos de saúde devem ser certificados e os pacientes tratados ambulatorialmente devem estar inscritos no programa. O medicamento deve ser dispensado e administrado somente em estabelecimentos de saúde.

Contraindicações: Não administrar se o aumento da pressão arterial ou da pressão intracraniana representar um risco grave.

Os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas até o dia seguinte, após uma noite de sono reparador, e precisarão de alguém para levá-los para casa após cada sessão de tratamento.

Limitações importantes: A eficácia da esketamina na prevenção do suicídio ou na redução da ideação ou comportamento suicida não foi demonstrada. O uso não exclui a necessidade de hospitalização, se clinicamente justificada. A esketamina não é aprovada como agente anestésico.

Dados de eficácia: Um ensaio clínico randomizado de 2025 demonstrou que a monoterapia com esketamina (sem antidepressivo oral) apresentou melhora estatisticamente significativa nos sintomas depressivos em comparação com o placebo em 378 adultos com depressão resistente ao tratamento. No 28º dia, a diferença média entre a esketamina e o placebo foi de -5,1 pontos para a dose de 56 mg e de -6,8 pontos para a dose de 84 mg na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg

(MADRS), com tamanhos de efeito de 0,48 e 0,63, respectivamente. A melhora foi observada já 24 horas após a primeira dose e mantida até o 28º dia.

No entanto, uma revisão sistemática de 2025 e uma metanálise de dados individuais de pacientes dos estudos pivotais utilizados para a aprovação da FDA constataram que a esketamina em combinação com um antidepressivo apresentou uma diferença média de -2,94 pontos na escala MADRS em 4 semanas em comparação com o placebo, o que foi estatisticamente significativo, **mas abaixo do limiar de significância clínica de 6,5 pontos utilizado no desenho dos estudos pivotais. A relevância clínica desse benefício permanece incerta, particularmente considerando os riscos de eventos adversos.**

Orientação clínica: A Diretriz de Prática Clínica VA/DoD de 2022 sugere cetamina ou esketamina como opção de tratamento para pacientes que não responderam a diversas tentativas farmacológicas adequadas. A diretriz observa que a esketamina não é recomendada como tratamento inicial, mas reservada para pacientes nos quais as terapias anteriores falharam ou que não toleraram as terapias anteriores. Esta recomendação reflete o equilíbrio entre as evidências consistentes de benefício e os riscos de efeitos adversos, bem como as informações limitadas sobre as consequências a longo prazo.

Número necessário para tratar: No estudo pivotal de dose flexível aguda, o número necessário para tratar (NNT) foi de 8 para resposta na escala MADRS e de 6 para remissão em 4 semanas. A análise da probabilidade de ser beneficiado ou prejudicado mostrou que a esketamina tinha 3 vezes mais probabilidade de resultar em remissão aguda do que em descontinuação devido a eventos adversos.

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ **A aprovação da esketamina pela FDA traz uma nova opção de tratamento para a depressão resistente ao tratamento**
- ✓ Mais pesquisas, incluindo ensaios clínicos de Fase IV, devem ser concluídas para determinação dos efeitos a longo prazo da esketamina, que podem levar a direções terapêuticas futuras
- ✓ A experiência clínica atual a esketamina é utilizada como adjuvante e não como monoterapia,
- ✓ **A esketamina não deve ser posicionada como uma panacéia para depressão resistente, mas potencialmente uma boa opção para tratamento de curto prazo**
- ✓ Nas fontes consultadas os autores declararam conflito de interesses bem como o revisor é detentor da patente da Rcetamina no tratamento da depressão
- ✓ Em uma revisão sistemática de 2025 esketamina mostrou-se **abaixo do limiar de significância clínica de 6,5 pontos utilizado no desenho dos estudos pivotais. A relevância clínica desse benefício permanece incerta, particularmente considerando os riscos de eventos adversos.**

V – REFERÊNCIAS:

- 1) RENAME 2020.
- 2) Revisão Rápida: Venlafaxina para depressão, e Trazodona para depressão, Aprimoramento da Gestão de Tecnologias no SUS, Fiocruz.
- 3) Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Andrea Cipriani et al. The Lancet. Vol. 391; April 7, 2018.

4) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie. 2016, Vol. 61(9) 540-560.

5) Swainson J, Thomas RK, Archer S, Chrenek C, MacKay MA, Baker G, Dursun S, Klassen LJ, Chokka P, Demas ML. Esketamine for treatment resistant depression. Expert Rev Neurother. 2019 Oct;19(10):899-911. doi: 10.1080/14737175.2019.1640604. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31282772.

6) Spravato. FDA Drug Label.

 Food and Drug Administration. Updated date: 2026-03-13.

Based on the following primary sources:

Treatment Response With Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression Without Evidence of Early Response: A Pooled Post Hoc Analysis of the TRANSFORM Studies.

The Journal of Clinical Psychiatry. 2021. Turkoz I, Daly E, Singh J, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial.

- JAMA Psychiatry. 2019. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, et al.

Esketamine Monotherapy in Adults With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial.

- JAMA Psychiatry. 2025. Janik A, Qiu X, Lane R, et al.

Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Major Depressive Disorder With Acute Suicidal Ideation or Behavior.

Journal of Clinical Psychopharmacology. 2021. Canuso CM, Ionescu DF, Li X, et al.

7) Esketamine Monotherapy in Adults With Treatment-Resistant Depression.

- JAMA Psychiatry. 2025. Janik A, Qiu X, Lane R, et al. Recent RCT

8) Efficacy and Safety of Esketamine for "Treatment Resistant Depression": Registered Report for a Systematic Review With an Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. BMC Medicine. 2025. Naudet F, Pellen C, Fodor LA, et al. Recent

9) The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline.

 Annals of Internal Medicine. 2022. McQuaid JR, Buelt A, Capaldi V, et al. Guideline

10) Appraising Esketamine Nasal Spray for the Management of Treatment-Resistant Depression in Adults: Number Needed to Treat, Number Needed to Harm, and Likelihood to Be Helped or Harmed.

Journal of Affective Disorders. 2020. Citrome L, DiBernardo A, Singh J. RCT

VI – DATA: 15/07/2026

NATJUS TJMG