



Serviço Público Federal
Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC
Av. Antonio Sales, 485 – Joaquim Távora – CEP: 60.135–101
Fortaleza – CE Fone: (85) 3230-3080
E-Mail: cremec@cremec.org.br

PARECER CREMEC N º 14/2021

10/05/2021

Protocolo CREMEC Nº 2.421/2021

INTERESSADA: Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP)

ASSUNTO: Uso de cetamina e escetamina no tratamento de doenças psiquiátricas

PARECERISTA: Cons. Stela Norma Benevides Castelo

EMENTA: O uso intranasal do cloridrato de escetamina foi aprovado pela ANVISA (Resolução nº 4.413 de 29/10/2020) para pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior (TDM) resistente ao tratamento instituído, em conjunto com uso de antidepressivos orais. Deve ser garantida ao paciente a segurança na prescrição, no uso e administração do medicamento, na prevenção e controle de eventos adversos, além da promoção de ambiente seguro, cuja responsabilidade é do diretor técnico do estabelecimento de saúde (Resolução CFM nº 2.147/2016). Estudos têm mostrado a sua eficácia no TDM sob outras formas de aplicação, mas essa administração a pacientes caracteriza o uso *off label* de fármaco, sendo de responsabilidade do médico a sua indicação e prescrição (Resolução CFM nº 1.982/2012).

DA CONSULTA

Em 9 de fevereiro de 2021, a Associação Brasileira de Psiquiatria encaminhou ao Conselho Regional de Medicina do Ceará o Of. 0010/ABP/SEC, com o seguinte teor:

“A Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) recebeu inúmeros questionamentos e até mesmo denúncias de médicos relatando que alguns colegas estão fazendo uso da cetamina e escetamina em várias apresentações, como, por exemplo, inalação, injeção subcutânea, intravenosa, indução para ECT e ETC, para tratamento de doenças psiquiátricas sem que estes medicamentos tenham sido aprovados pela ANVISA e pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) para tais usos.



Serviço Público Federal
Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC
Av. Antonio Sales, 485 – Joaquim Távora – CEP: 60.135–101
Fortaleza – CE Fone: (85) 3230-3080
E-Mail: cremec@cremec.org.br

Desta forma, a Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) vem, por meio deste, solicitar o parecer oficial deste Conselho Regional de Medicina (CRM) sobre os temas, pois precisamos orientar os médicos do seu estado.

Certos da atenção, aguardamos as devidas considerações”.

DO PARECER

A consulta foi encaminhada à Câmara Técnica de Psiquiatria do CREMEC (Membros: Dr. Ivan de Araújo Moura Fé, Dr. Eugênio de Moura Campos e Dr. Nagib Demes Neto) da qual solicitamos parecer técnico a respeito do uso das referidas substâncias no tratamento de transtornos psiquiátricos. Adotamos esse parecer técnico, na íntegra, além de elucidarmos sobre os aspectos éticos relacionados à segurança do paciente e à administração do cloridrato de escetamina.

I - PARECER DA CÂMARA TÉCNICA DE PSIQUIATRIA DO CREMEC:

PARTE EXPOSITIVA

A cetamina é uma substância registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), originalmente aprovada para uso em anestesia. Nas últimas duas décadas tem sido estudada também em outras áreas da medicina como opção terapêutica para depressão resistente ao tratamento, estados dolorosos e ideação suicida.¹ Revisões sistemáticas recentes confirmam a eficácia e a segurança da cetamina no tratamento da depressão resistente.^{2,3}

A rapidez da redução da ideação suicida com o emprego da cetamina parece bem estabelecida,^{4,5} embora ainda não haja evidências sólidas sobre a manutenção do efeito ao longo do tempo.⁶ Outros estudos demonstram que a cetamina também tem se mostrado útil para pacientes que não responderam ou responderam parcialmente à Eletroconvulsoterapia (ECT), um tratamento que é bem estabelecido para depressão grave ou refratária a medicamentos antidepressivos.^{7,8}

No ano passado (2020), foi aprovada para uso no Brasil a administração intranasal da escetamina (cloridrato de escetamina), o enantiômero S da cetamina racêmica, para o tratamento de depressão resistente (Resolução ANVISA nº 4.413 de 29/10/2020).⁹ Embora até o momento tenha sido aprovada apenas sob forma de aplicação intranasal, há estudos mostrando sua eficácia sob outras formas de aplicação, tais como endovenosa^{10,11,12} e subcutânea.^{13,14}

É oportuno citar o Parecer do Conselho Federal de Medicina de nº 02/2016¹⁵, de autoria do Conselheiro Emmanuel Fortes Silveira Cavalcanti, que



tem por assunto: “Prescrição de medicamentos off label e Resolução CFM nº 1.982/12”. Consta da ementa do citado parecer:

“Os procedimentos médicos off label são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos, e sua indicação e prescrição são de responsabilidade do médico”.

E, na conclusão do aludido parecer, está escrito:

“Ao CRM/CFM compete julgar os insucessos sob a ótica do risco a que o médico submeteu seu paciente”.

CONCLUSÃO

Com base no que foi exposto acima, concluímos, em síntese:

1. Há muitos trabalhos publicados na literatura especializada mostrando ação antidepressiva da cetamina e da escetamina.
2. No Brasil, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), através da Resolução-RE nº 4.413, de 29 de outubro de 2020, aprovou a administração intranasal do cloridrato de escetamina no tratamento de depressão resistente.
3. A utilização de outras vias de administração da substância caracteriza o uso off label, matéria abordada pelo Parecer CFM nº 02/2016, em cuja ementa se lê:

“Os procedimentos médicos off label são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos, e sua indicação e prescrição são de responsabilidade do médico”.

Na conclusão do parecer supracitado, está escrito:

“Ao CRM/CFM compete julgar os insucessos sob a ótica do risco a que o médico submeteu seu paciente”.

Referências

1. Lacerda ALT, Del Porto. Uso de cetamina no tratamento de transtornos psiquiátricos e dor crônica – teoria e prática. São Paulo: Editora dos Editores; 2020.
2. Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, Mayrand J, Lai H, Richard-Devantoy S, Beauchamp S. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 - January 2019. J Affect Disord. 2020 Dec1; 277:831-841. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.007. Epub 2020 Sep 7. PMID: 33065824.



3. Memon RI, Naveed S, Faquih AE, Fida A, Abbas N, Chaudhary AMD, Qayyum Z. Effectiveness and Safety of Ketamine for Unipolar Depression: a Systematic Review. *Psychiatr Q*. 2020 Dec; 91(4):1147-1192. doi: 10.1007/s11126-020-09830-6. PMID: 32852658.
4. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, Sos P, Wang G, Zarate CA Jr, Sanacora G. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2018 Feb 1; 175(2):150-158. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17040472. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28969441; PMCID: PMC5794524.
5. Witt K, Potts J, Hubers A, Grunbaum MF, Murrough JW, Loo C, Cipriani A, Hawton K. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020 Jan;54(1):29-45. doi: 10.1177/0004867419883341. Epub 2019 Nov 15. Erratum in: *Aust N Z J Psychiatry*. 2020 Jul;54(7):766. PMID: 31729893.
6. Baldaçara Leonardo, Grudtner Roberta R., da S. Leite Verônica, Porto Deisy M., Robis Kelly P., Fidalgo Thiago M. et al . Brazilian Psychiatric Association guidelines for the management of suicidal behavior. Part 2. Screening, intervention, and prevention. *Braz. J. Psychiatry [Internet]*. [cited 2021 Apr 04]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462020005039201&lng=en. In press 2020. Epub Dec 09, 2020. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1108>.
7. Zheng W, Li XH, Zhu XM, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, Ng CH, Ning YP, Hu YD, He SH, Wang G, Xiang YT. Adjunctive ketamine and electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2019 May 1; 250:123-131. doi: 10.1016/j.jad.2019.02.044. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30852364.
8. Ren L, Deng J, Min S, Peng L, Chen Q. Ketamine in electroconvulsive therapy for depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2018 Sep; 104:144-156. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.07.003. Epub 2018 Jul 7. Erratum in: *J Psychiatr Res*. 2019 Jan; 108:1. PMID: 30077114.
9. Brasil. ANVISA. Resolução-RE Nº 4.413 de 29 de outubro de 2020. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-4.413-de-29-de-outubro-de-2020-285775352>.



10. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvadore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. ArchGenPsychiatry. 2010 Aug;67(8):793-802. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.90. PMID: 20679587; PMCID: PMC3000408.
11. Grunebaum MF, Ellis SP, Keilp JG, Moitra VK, Cooper TB, Marver JE, Burke AK, Milak MS, Sublette ME, Oquendo MA, Mann JJ. Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial. Bipolar Disord. 2017 May;19(3):176-183. doi: 10.1111/bdi.12487. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28452409.
12. Wilkinson ST, Toprak M, Turner MS, Levine SP, Katz RB, Sanacora G. A Survey of the Clinical, Off-Label Use of Ketamine as a Treatment for Psychiatric Disorders. Am J Psychiatry. 2017 Jul 1; 174(7): 695-696. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17020239. PMID: 28669202; PMCID: PMC5549850.
13. Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E, Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Leyden J, Harper S, Somogyi AA, Lai R, Weickert CS, Glue P. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. Acta Psychiatr Scand. 2016 Jul; 134(1):48-56. doi: 10.1111/acps.12572. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27028832.
14. George D, Gálvez V, Martin D, Kumar D, Leyden J, Hadzi-Pavlovic D, Harper S, Brodaty H, Glue P, Taylor R, Mitchell PB, Loo CK. Pilot Randomized Controlled Trial of Titrated Subcutaneous Ketamine in Older Patients with Treatment-Resistant Depression. Am J Geriatr Psychiatry. 2017 Nov; 25(11): 1199-1209. doi: 10.1016/j.jagp.2017.06.007. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28739263.
15. Conselho Federal de Medicina – Parecer CFM nº 2/2016. Dispõe sobre Prescrição de medicamentos off label e Resolução CFM nº 1.982/12 - Buscar Normas CFM e CRMs.

II - ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL DA ESCETAMINA E ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS À SEGURANÇA DO PACIENTE

A escetamina age em receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), do sistema do glutamato, neurotransmissor envolvido em uma série de transtornos psiquiátricos, como a depressão e a psicose, e associado à gravidade maior de sintomas. Ao bloquear os receptores NMDA a escetamina aumenta a liberação de glutamato que, por sua vez, estimula receptores AMPA (alfa-amino-3-



Serviço Público Federal
Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC
Av. Antonio Sales, 485 – Joaquim Távora – CEP: 60.135–101
Fortaleza – CE Fone: (85) 3230-3080
E-Mail: cremec@cremec.org.br

hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico), aumentando os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), responsável pelo efeito antidepressivo e pela cessação das ideias de suicídio. O BDNF é um dos fatores que se encontra reduzido no cérebro de pacientes com depressão.

De acordo com o aprovado pela ANVISA, o cloridrato de escetamina, uso intranasal, é indicado, em conjunto com terapia antidepressiva oral, para a rápida redução dos sintomas depressivos em pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior com comportamento ou ideação suicida aguda, que não tenham respondido adequadamente a pelo menos dois antidepressivos diferentes (tais como ISRS – Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e ISRSN – Inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina), com dose e duração adequadas para tratar o atual episódio depressivo moderado a grave.

O cloridrato de escetamina, uso intranasal, deverá ser administrado em situações bem controladas, exclusivamente em um ambiente clínico (hospital ou clínica especializada) e sempre com supervisão médica, onde o paciente será monitorizado por no mínimo duas horas. Isso em função da possibilidade de sintomas transitórios, como sedação, confusão mental, agitação, humor eufórico, parestesia em regiões do corpo, aumento da pressão arterial, vertigem e distúrbios visuais. Além de monitorar os possíveis efeitos colaterais, essa conduta evita acidentes e reduz o risco de uso indevido e abuso, uma vez que a melhora é rápida e significativa. Diante disso, há a necessidade de serem adotadas ações para garantir as condições mínimas de segurança do paciente, em obediência aos protocolos para o uso da substância e ao determinado na RDC nº 36/2013, da ANVISA, que institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde. É de responsabilidade do diretor técnico do estabelecimento de saúde, de acordo com a Resolução CFM nº 2.147/2016, que no artigo 2º, § 3º, inciso I, diz ser dever do diretor técnico: “Zelar pelo cumprimento das disposições legais e regulamentares em vigor”.

CONCLUSÃO

O cloridrato de escetamina, uso intranasal, foi aprovado pela ANVISA (Resolução nº 4.413 de 29/10/2020) para pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior resistente ao tratamento instituído, em conjunto com uso de antidepressivos orais. Para o seu uso, devem ser adotadas ações que garantam a segurança do paciente, na prescrição e administração da substância, na prevenção e controle de eventos adversos. Também deve ser garantida a promoção de um ambiente seguro, o que é de responsabilidade do diretor



Serviço Público Federal
Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC
Av. Antonio Sales, 485 – Joaquim Távora – CEP: 60.135–101
Fortaleza – CE Fone: (85) 3230-3080
E-Mail: cremec@cremec.org.br

técnico do estabelecimento de saúde, de acordo com a Resolução CFM nº 2.147/2016.

Embora até o momento tenha sido aprovada apenas sob forma de aplicação intranasal, há estudos mostrando a eficácia da escetamina sob outras formas de aplicação, como as vias endovenosa e subcutânea, cuja prescrição caracteriza o uso *off label* de fármaco, sendo de responsabilidade do médico a sua indicação e prescrição (Resolução CFM nº 1.982/12).

Esse é o parecer, s. m. j.

Fortaleza, 10 de maio de 2021.

Dra. Stela Norma Benevides Castelo
Conselheira Parecerista

*Aprovado em Sessão Plenária virtual, de 10 de maio de 2021.