



# CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO

1

FONE: ( 011 ) 3017-9300 - FAX: (011) 3231-1745

<http://www.cremesp.org.br>

Rua da Consolação, 753 - Centro

01301-910 São Paulo - SP

## CONSULTA Nº 167.761/2013

**Assunto:** Sobre o uso do anestésico “Ketamina” como antidepressivo.

**Relatores:** Conselheiro Mauro Gomes Aranha de Lima.

*Ementa: A ANVISA estabelece o uso de medicamentos não aprovados (a Ketamina somente está autorizada para fins anestésicos), somente em protocolos de pesquisas e uso off label respeitando-se as legislações do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde será feito a pesquisa ou o uso off label da medicação, e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa/CONEP (para alguns projetos de pesquisa) que emitirão parecer de aprovação e acompanhamento do protocolo. O uso off label de medicação aprovada para outro fim, é por definição não autorizado pela agência reguladora ANVISA, mas isso não implica que seja incorreto. O uso é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico. A ANVISA não aceita resultados de estudos preliminares, incompletos ou ensaios clínicos feitos em outro país.*

O consulente Dr. J.A.D.P., solicita orientação do CREMESP a respeito de como proceder em relação ao uso de ketamina como antidepressivo, informando que:

- Há cerca de 10 anos a Ketamina, em doses subanestésicas, vem sendo utilizado como antidepressivo, sempre com a assistência de anestesista, em centros qualificados.

- A dose é de 0,5 mg/kg, e não requer intubação traqueal. A melhora em geral é rápida, e o método tem sido empregado até para pacientes que foram resistentes à ECT. Os efeitos colaterais são mínimos e passageiros, quando ocorrem (estado confusional de breve duração; como a dose é baixa, praticamente não se observam alterações sensoperceptivas e etc.).



## CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO

2

FONE: ( 011 ) 3017-9300 - FAX: (011) 3231-1745

http : // www . cremesp . org . br

Rua da Consolação, 753 - Centro

01301-910 São Paulo - SP

• Anexa alguns artigos publicados em periódicos internacionais de grande impacto, todos convergindo em atestar a eficácia do método, assim como a sua segurança.

Neste sentido, o consulente faz as seguintes perguntas:

*1) Já é possível utilizarmos o método em hospitais qualificados (a exemplo do Hospital 9 de Julho, com anestesista) para pacientes refratários às abordagens existentes?*

*2) Se possível, devemos informar o CRM?*

*3) Há necessidade de consentimento informado?*

### PARECER

Após análise dos presentes autos, a Câmara Técnica de Psiquiatria esclarece:

**Pergunta 1)** *Já é possível utilizarmos o método em hospitais qualificados (a exemplo do Hospital 9 de Julho, com anestesista) para pacientes refratários às abordagens existentes?*

**Resposta:** A ANVISA estabelece o uso de medicamentos não aprovados (a Ketamina somente está autorizada para fins anestésicos), somente em protocolos de pesquisas e uso *off label* respeitando-se as legislações do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde será feito a pesquisa ou o uso *off label* da medicação, e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa/CONEP (para alguns projetos de pesquisa) que emitirão parecer de aprovação e acompanhamento do protocolo. O uso *off label* de medicação aprovada para outro fim, é por definição não autorizado pela agência reguladora ANVISA, mas isso não implica que seja incorreto. O uso é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico. A ANVISA não aceita resultados de estudos preliminares, incompletos ou ensaios clínicos feitos em outro país. ([www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro\\_novos.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_novos.htm)).

**Pergunta 2)** *Se possível, devemos informar o CRM?*

**Resposta:** Vide resposta anterior.



CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA  
DO ESTADO DE SÃO PAULO

3

FONE: ( 011 ) 3017-9300 - FAX: (011) 3231-1745

http : // www . cremesp . org . br

Rua da Consolação, 753 - Centro

01301-910 São Paulo - SP

**Pergunta 3) Há necessidade de consentimento informado?**

**Resposta:** Sim, vide fundamentos do Código de Ética Médica e Resolução CNS nº 466/2012 sobre Pesquisa em Seres Humanos.  
([www.ANVISA.gov.br/medicamentos/registro\\_offlabel.htm](http://www.ANVISA.gov.br/medicamentos/registro_offlabel.htm) )

Este é o nosso parecer, s.m.j.

*Conselheiro Mauro Gomes Aranha de Lima*

**PARECER APROVADO NA REUNIÃO DA CÂMARA TÉCNICA DE  
PSIQUIATRIA, REALIZADA EM 24/01/2014.**

**APROVADO NA REUNIÃO DA CÂMARA DE CONSULTAS, REALIZADA EM 31.01.2014.  
HOMOLOGADO NA 4.587ª REUNIÃO PLENÁRIA, REALIZADA EM 04.02.2014.**

---



## CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO

4

FONE: ( 011 ) 3017-9300 - FAX: (011) 3231-1745

<http://www.cremesp.org.br>

Rua da Consolação, 753 - Centro

01301-910 São Paulo - SP

### ANEXO:

Para maior entendimento da questão, é importante salientar que no Brasil, o órgão responsável pelo registro de medicamentos é a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), através de sua Gerência Nacional de Medicamentos (GGMED), que inclui entre outros a Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos (GEPEC), a Unidade de Produtos Controlados (UPROC) e a Unidade de Farmacovigilância (UFARM).

Os novos medicamentos podem ser registrados em diferentes partes do GG MED, após passar por análises de farmacotécnica (realizada pelos farmacêuticos da ANVISA), e de eficácia e segurança que podem ser feitos por meio de estudos pré-clínicos (ou não clínicos) e clínicos. Estes estudos podem ser ensaios clínicos de fase I, II, III e eventualmente IV. Tais avaliações podem ser feitas por consultores externos organizados em Câmaras Técnicas de Medicamentos (CATEME).

Desde 06/2004 foi recomendado e aprovado pela OMS a necessidade de declaração de conflitos de interesse para os membros da CATEME e os consultores externos, geralmente professores universitários médicos de reconhecida experiência na área.

Também é atribuição da GEPEC a aprovação de ensaios clínicos, compartilhando a responsabilidade junto aos Comitês de Ética de Pesquisa de instituições em que tais estudos são realizados, e com o CONEP. A Resolução RDC nº219, de 20/09/2004 passou a se preocupar com a utilização potencial de resultados destes ensaios clínicos como subsídio do futuro registro de medicações pesquisadas.

O uso *off label* de medicação aprovada para outro fim, é por definição não autorizado pela agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto. O uso é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico. A ANVISA não aceita resultados de estudos preliminares, incompletos ou ensaios clínicos feitos em outro país.

No início de 1900, a eficácia de drogas era baseada em relatos de caso ou série de casos e estudos não controlados com 83% de resultados positivos, mas o mesmo era de 25% quando testados através de ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC). Desta forma nos EUA, o FDA (Food and Drug Administration) estabelece a necessidade de ECRC (Ensaio Clínico Randomizado Controlado) para a aprovação de tratamentos médicos. Na Europa, Japão e EUA, os critérios do International Conference for Harmonization (ICH) consolida os procedimentos para o registro de produtos farmacêuticos através de dois guias (ICH E9 e



## CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO

5

FONE: ( 011 ) 3017-9300 - FAX: (011) 3231-1745

<http://www.cremesp.org.br>

Rua da Consolação, 753 - Centro

01301-910 São Paulo - SP

ICH E10). O ICH E9 discute os princípios estatísticos, e o ICH E10 discute a seleção adequada de controles em ensaios clínicos (placebo; sem tratamento; dose-resposta; ativo; histórico) (D'Agostino Jr RB, Massaro JM, Sullivan LM. Non inferiority trials: design and concepts and issues – the encounters of academic consultants in statistics. *Statistics in Medicine* – *Statist. Med.*2003; 22: 169-186 DOI: 10.1002/sim.1425 - 29<sup>th</sup> Annual Meeting for Clinical Trials, Saint Louis, MO).

Os estudos placebo-controlados são os ideais para avaliar a eficácia de tratamentos médicos. Eles permitem o controle do efeito placebo, e são os mais eficientes, requerendo o menor número de pacientes para detectar o efeito do tratamento. O controle placebo é justificado eticamente se não existir tratamento padrão; se o tratamento padrão mostrou não ser eficaz; se não houver riscos pela demora no tratamento, ou se houver alternativas de “escape” no manejo do protocolo. Onde forem possíveis ou justificados, deveriam ser a primeira escolha para a avaliação de tratamentos médicos. Devido ao grande número de tratamentos efetivos, os estudos placebo-controlados geralmente não são éticos. Nestes casos, os ensaios ativo-controlados são os mais indicados geralmente.

Na Declaração de Helsinki, o artigo II3, estabelece que “em qualquer estudo deve ser assegurado ao paciente o melhor tratamento ou teste diagnóstico existente”. Não exclui o uso de estudos placebo inertes quando não existe o tratamento ou teste diagnóstico previamente testado.

No Brasil, a Resolução CFM 1.885/08 restringe o uso de placebo, considerando não ética a participação de médicos em ensaio que proponham sua utilização quando existe tratamento eficaz.

No Código de Ética Médica, o preâmbulo estabelece que:

*I - O presente Código de Ética Médica contém as normas que devem ser seguidas pelos médicos no exercício de sua profissão, inclusive no exercício de atividades relativas ao ensino, à pesquisa e à administração de serviços de saúde, bem como no exercício de quaisquer outras atividades em que se utilize o conhecimento advindo do estudo da Medicina.*

Nos princípios fundamentais estabelece que:

*XXIII - Quando envolvido na produção de conhecimento científico, o médico agirá com isenção e independência, visando ao maior benefício para os pacientes e a sociedade.*



## CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO

6

FONE: ( 011 ) 3017-9300 - FAX: (011) 3231-1745

<http://www.cremesp.org.br>

Rua da Consolação, 753 - Centro

01301-910 São Paulo - SP

*XXIV - Sempre que participar de pesquisas envolvendo seres humanos ou qualquer animal, o médico respeitará as normas éticas nacionais, bem como protegerá a vulnerabilidade dos sujeitos da pesquisa.*

No CAPÍTULO XII, que versa sobre o ensino e pesquisa médica, é vedado ao médico:

*Art. 100 - Deixar de obter aprovação de protocolo para a realização de pesquisa em seres humanos, de acordo com a legislação vigente.*

*Art. 101 - Deixar de obter do paciente ou de seu representante legal o termo de consentimento livre e esclarecido para a realização de pesquisa envolvendo seres humanos, após as devidas explicações sobre a natureza e as consequências da pesquisa.*

*Art. 102 - Deixar de utilizar a terapêutica correta, quando seu uso estiver liberado no País.*

*Parágrafo único - A utilização de terapêutica experimental é permitida quando aceita pelos órgãos competentes e com o consentimento do paciente ou de seu representante legal, adequadamente esclarecidos da situação e das possíveis consequências.*

*Art. 103 - Realizar pesquisa em uma comunidade sem antes informá-la e esclarecê-la sobre a natureza da investigação e deixar de atender ao objetivo de proteção à saúde pública, respeitadas as características locais e a legislação pertinente.*

*Art. 104 - Deixar de manter independência profissional e científica em relação a financiadores de pesquisa médica, satisfazendo interesse comercial ou obtendo vantagens pessoais.*

*Art. 105 - Realizar pesquisa médica em sujeitos que sejam direta ou indiretamente dependentes ou subordinados ao pesquisador.*

*Art. 106 - Manter vínculo de qualquer natureza com pesquisas médicas, envolvendo seres humanos, que usem placebo em seus experimentos, quando houver tratamento eficaz e efetivo para a doença pesquisada.*

*Art. 107 - Publicar em seu nome trabalho científico do qual não tenha participado; atribuir-se autoria exclusiva de trabalho realizado por seus subordinados ou outros profissionais, mesmo quando executados sob sua*



## CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO

7

FONE: ( 011 ) 3017-9300 - FAX: (011) 3231-1745

<http://www.cremesp.org.br>

Rua da Consolação, 753 - Centro

01301-910 São Paulo - SP

*orientação, bem como omitir do artigo científico o nome de quem dele tenha participado.*

**Art. 108** - *Utilizar dados, informações ou opiniões ainda não publicados, sem referência ao seu autor ou sem sua autorização por escrito.*

**Art. 109** - *Deixar de zelar, quando docente ou autor de publicações científicas, pela veracidade, clareza e imparcialidade das informações apresentadas, bem como deixar de declarar relações com a indústria de medicamentos, órteses, próteses, equipamentos, implantes de qualquer natureza e outras que possam configurar conflitos de interesses, ainda que em potencial.*

**Art. 110** - *Praticar a Medicina, no exercício da docência, sem o consentimento do paciente ou de seu representante legal, sem zelar por sua dignidade e privacidade ou discriminando aqueles que negarem o consentimento solicitado.*