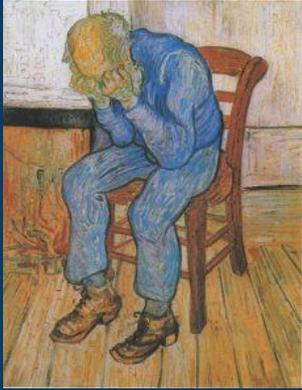




Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Prof^a Dra. Leônia Maria Batista



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.

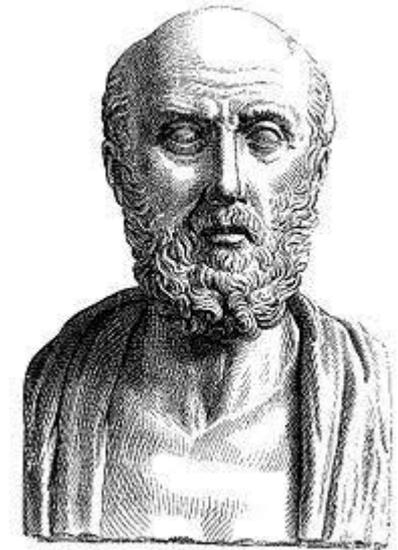
(*) Remissão → desaparecimento completo ou parcial dos sintomas

- Etiologia → desconhecida

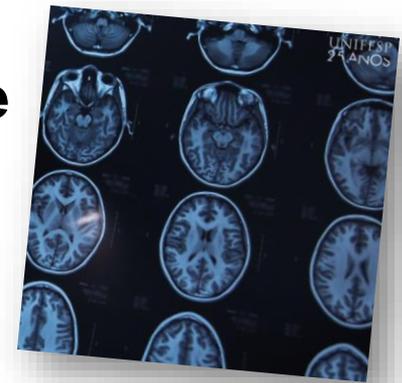
Fatores de risco

- ↳ 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

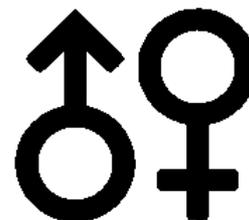
- Mundialmente → mais de **300 milhões**.
- Brasil → prevalência de depressão ao longo da vida no está em torno de **15,5%**.
- Estudos mostram prevalência ao longo da vida em até **20%** nas mulheres e **12%** para os homens.



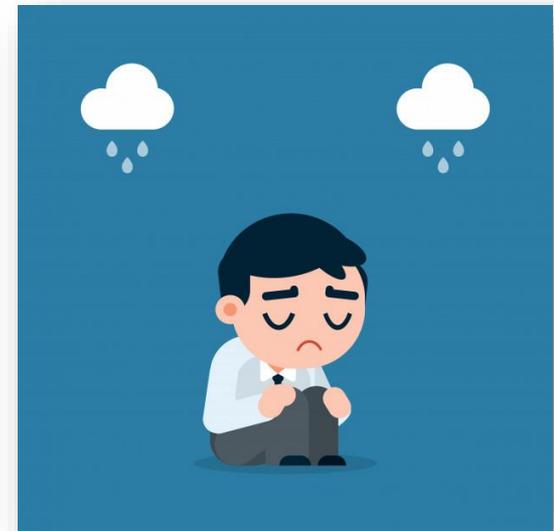
commons.wikimedia.org



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

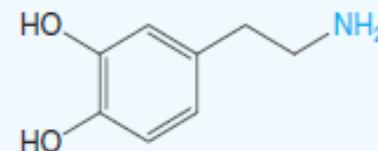
Hipótese Monoaminérgica

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

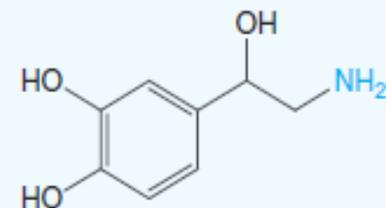
Monoaminas

→ **SNC** e **SNP**

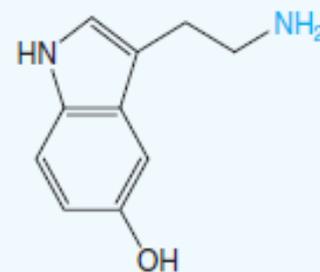
→ regulação do humor e emoção, mecanismos de recompensa, estado de vigília, estresse, aprendizado e memória



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

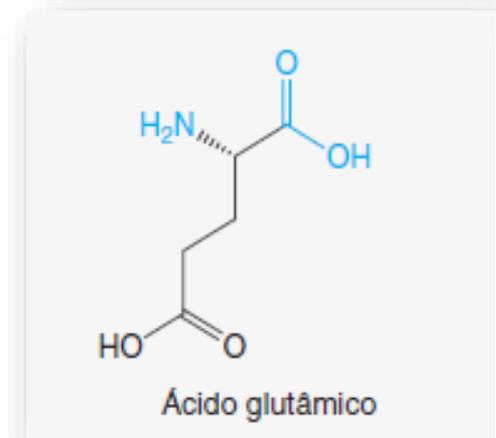
↳ AMPA, NMDA e Cainato

Receptores metabotrópicos

↳ mGluRs

- Presente em todo o SNC

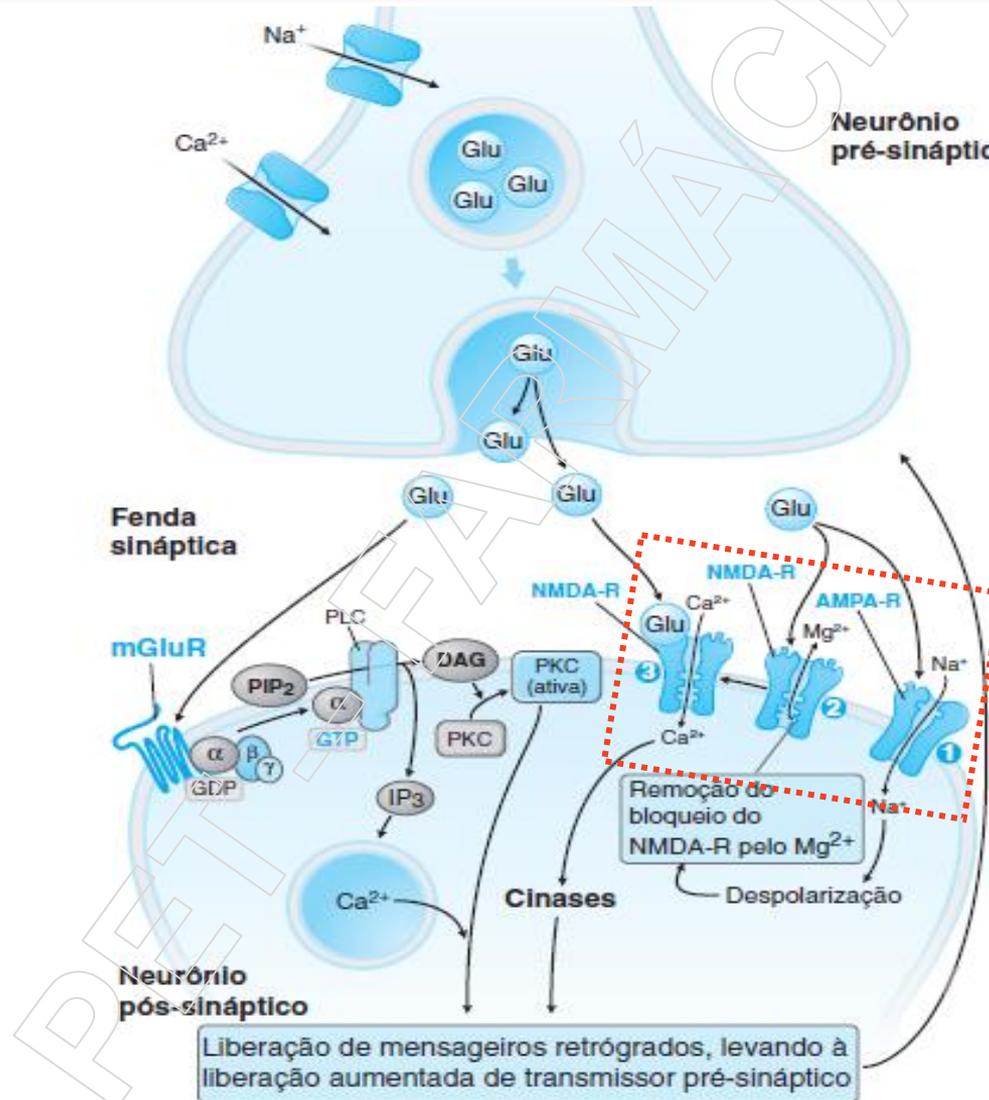
- Aprendizagem, memória, neuroplasticidade e **neurotoxicidade**



(GOLAN, 2014)

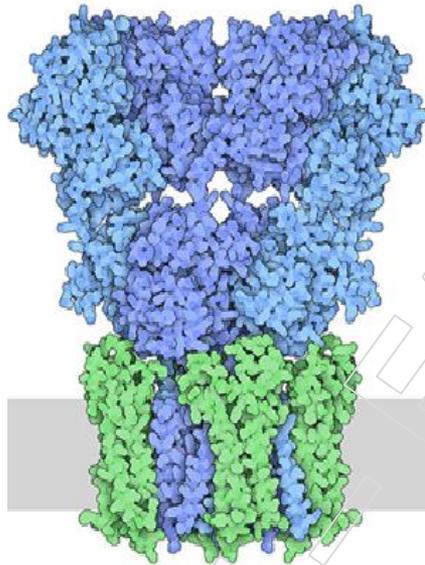
Fisiopatologia

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



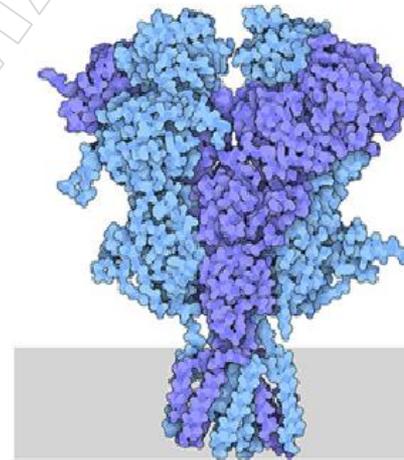
(GOLAN, 2014)

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



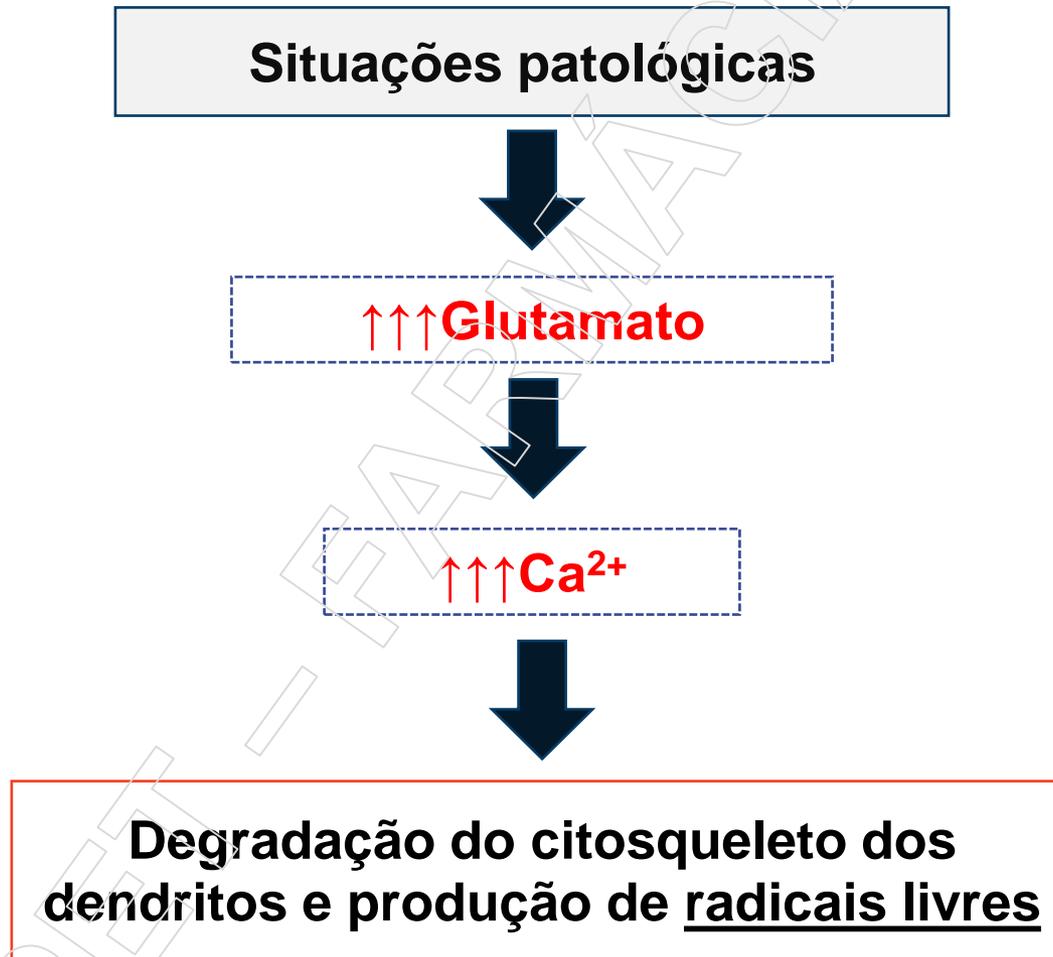
- Influxo de Na^+ (e Ca^{2+})

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



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

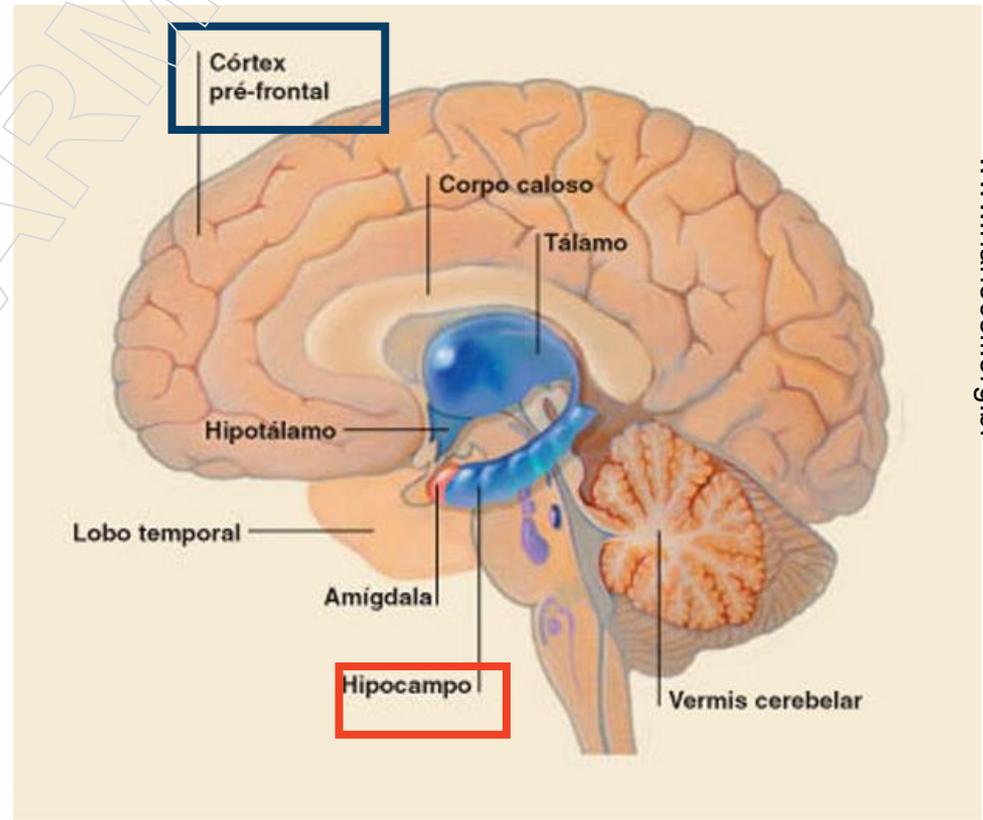
pdb101.rcsb.org



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

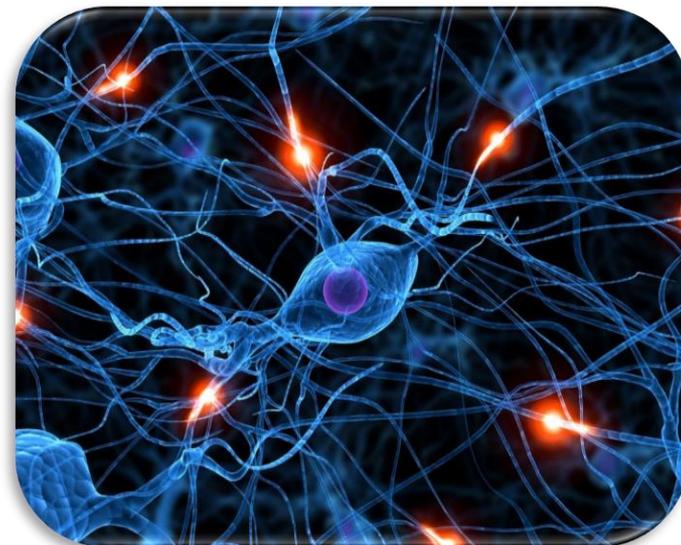
- **Córtex pré-frontal**

- **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.**

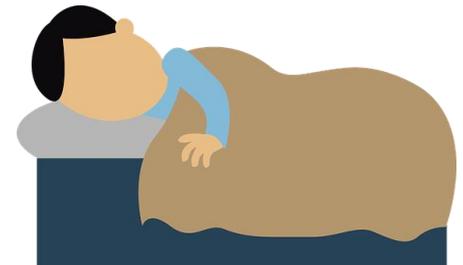
- 1. Humor deprimido por longo período de tempo**
- 2. Grande diminuição do interesse ou prazer na realização de tarefas**
- 3. Perda ou ganho significativo de peso;**
- 4. Insônia ou hipersonia;**
- 5. Fadiga ou perda de energia;**



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.**



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

Tratamento do Transtorno Depressivo Maior Resistente:

Psicoterapia



**Mudança da
Farmacoterapia**



**Neuroestimulação →
Eletroconvulsoterapia (ECT)**



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)

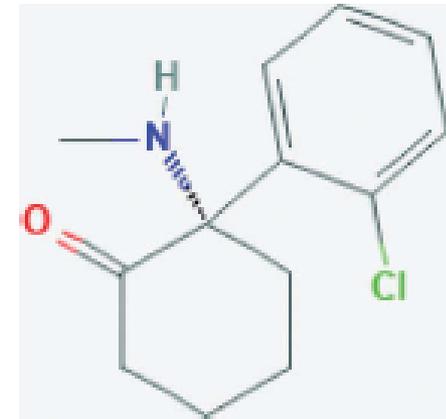
Antidepressivos tricíclicos

Antidepressivos atípicos



Escetamina intranasal (Spravato®)

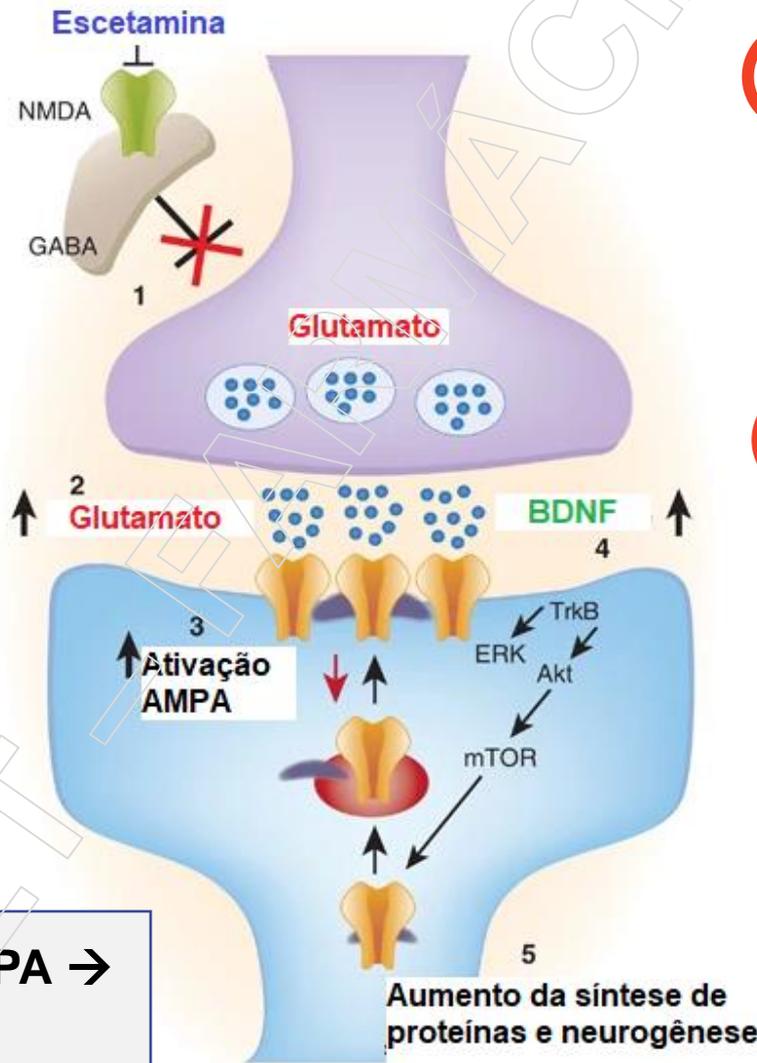
- Aprovada Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos.
- S-enantiômero da cetamina isolado.
- Antagonista não seletivo e não competitivo no receptor NMDA.
- Administração: **via intranasal**
- Principal metabólito circulante → noresketamina.



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 Na²⁺

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

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

- 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



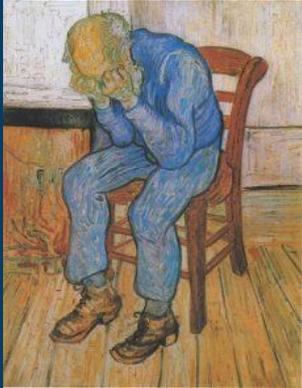
Considerações finais

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^a 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