

Escetamina intranasal no manejo da depressão resistente ao tratamento em paciente com história de negligência emocional na infância

Intranasal esketamine in the management of treatment-resistant depression in a patient with a history of emotional neglect in childhood

Escetamina intranasal em el manejo de la depresión resistente al Ttratamiento en un paciente con antecedentes de negligencia emocional em la infancia

-
1. César Augusto Trinta Weber  [ORCID](#) - [Lattes](#)
 2. Cintia de Azevedo-Marques Périco - [ORCID](#) - [Lattes](#)
 3. Flávia Ismael Pinto - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Filiação dos autores: **1** [Centro de Estudos José de Barros Falcão, Porto Alegre, RS, Brasil]; **2** [Faculdade de Medicina do ABC, FMABC, Santo André, SP, Brasil]; **3** [Universidade de São Caetano do Sul, São Caetano do Sul, SP, Brasil]

Editor Chefe responsável pelo artigo: Marsal Sanches

Contribuição dos autores segundo a [Taxonomia CRediT](#): Weber CAT [1,12,13,14], Périco CAM, Pinto FI [1,12,14]

Conflito de interesses: declaram não haver

Fonte de financiamento: declaram não haver

Parecer CEP: CAAE 82360424.6.0000.0082, Faculdade de Medicina do ABC, FMABC.

Recebido em: 11/03/2024

Aprovado em: 21/04/2024

Publicado em: 23/04/2024

Como citar: Weber CAT, Périco CAM, Pinto FI. Escetamina intranasal no manejo da depressão resistente ao tratamento em paciente com história

de negligência emocional na infância. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2024;14:1-10. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2024.v14.1201>

RESUMO

Introdução: A negligência emocional na infância é um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) na vida adulta. Este caso apresenta a associação entre negligência emocional na infância, falha dos antidepressivos convencionais e sucesso parcial com a escetamina intranasal associada a antidepressivo no tratamento da DRT. **Método:** Relato de caso. CAAE 82360424.6.0000.0082, Faculdade de Medicina do ABC, FMABC. **Apresentação do Caso:** Uma mulher de 29 anos, com histórico de negligência emocional na infância, iniciou com episódio depressivo aos 15 anos. Após falhas de tratamento com antidepressivos convencionais, foi diagnosticada com DRT sendo submetida à terapia com escetamina intranasal associada a desvenlafaxina, resultando em uma melhora parcial dos sintomas depressivos. **Discussão:** A história clínica destaca a associação entre negligência emocional na infância e o desenvolvimento de DRT na vida adulta. A falta de resposta aos antidepressivos convencionais ressalta os desafios enfrentados no tratamento da DRT. A escetamina intranasal associada a antidepressivo demonstrou ser uma abordagem terapêutica promissora para casos de DRT, oferecendo uma perspectiva de tratamento. **Conclusões:** Salienta-se a importância de reconhecer e abordar a negligência emocional na infância como um fator de risco para a DRT e a necessidade de explorar opções terapêuticas alternativas, como a escetamina intranasal associada a antidepressivo, para pacientes que não respondem aos antidepressivos convencionais.

Palavras-chave: ketamina, escetamina, transtorno depressivo resistente a tratamento, maus-tratos infantis, tentativa de suicídio, DRT.

ABSTRACT

Introduction: Emotional neglect in childhood is a recognized risk factor for the development of Treatment-Resistant Depression (TRD) in adulthood. This case presents the association between emotional neglect in childhood, failure of conventional antidepressants, and partial success with intranasal esketamine associated with antidepressant in the treatment of TRD. **Method:** Case report. CAAE 82360424.6.0000.0082, Faculdade de Medicina do ABC, FMABC. **Case Presentation:** A 29-year-old woman, with



a history of emotional neglect in childhood, started with a depressive episode at 15 years old. After treatment failures with conventional antidepressants, she was diagnosed with TRD and underwent therapy with intranasal esketamine associated with desvenlafaxine, resulting in partial improvement of depressive symptoms. **Discussion:** The clinical history highlights the association between emotional neglect in childhood and the development of TRD in adulthood. The lack of response to conventional antidepressants underscores the challenges faced in the treatment of TRD. Intranasal esketamine associated with desvenlafaxine has proven to be a promising therapeutic approach for cases of TRD, offering a treatment perspective. **Conclusions:** It emphasizes the importance of recognizing and addressing emotional neglect in childhood as a risk factor for TRD and the need to explore alternative therapeutic options, such as intranasal esketamine associated with antidepressants, for patients who do not respond to conventional antidepressants.

Keywords: ketamine, esketamine, depressive disorder, treatment-resistant, child abuse, suicide, attempted, TRD.

RESUMEN

Introducción: La negligencia emocional en la infancia es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) en la vida adulta. Este caso presenta la asociación entre la negligencia emocional en la infancia, el fracaso de los antidepresivos convencionales y el éxito parcial con la escetamina intranasal asociada a antidepresivos en el tratamiento de la DRT. **Método:** Relato del caso. CAAE 82360424.6.0000.0082, Faculdade de Medicina do ABC, FMABC. **Presentación del Caso:** Una mujer de 29 años, con antecedentes de negligencia emocional en la infancia, comenzó con un episodio depresivo a los 15 años. Después de fallas en el tratamiento con antidepresivos convencionales, fue diagnosticada con DRT y sometida a terapia con escetamina intranasal asociada a desvenlafaxina, lo que resultó en una mejora parcial de los síntomas depresivos. **Discusión:** La historia clínica destaca la asociación entre la negligencia emocional en la infancia y el desarrollo de DRT en la vida adulta. La falta de respuesta a los antidepresivos convencionales subraya los desafíos enfrentados en el tratamiento de la DRT. La escetamina intranasal asociada a desvenlafaxina ha demostrado ser un enfoque terapéutico prometedor para los casos de DRT, ofreciendo una perspectiva de tratamiento. **Conclusiones:** Se enfatiza la importancia de reconocer y abordar la negligencia emocional en la infancia como un factor de riesgo para la DRT y la necesidad de explorar opciones terapéuticas alternativas, como la escetamina intranasal asociada

a antidepressivos, para los pacientes que no responden a los antidepressivos convencionales.

Palabras clave: ketamina, escetamina, transtorno depresivo resistente al tratamiento, maltrato a los niños, intento de suicidio, DRT.

Introdução

A negligência emocional na infância é um subtipo de estresse precoce que envolve a falha dos cuidadores ou responsáveis em satisfazer as necessidades emocionais da criança, como apoio, afeto, atenção e validação emocional [1]. Estudos têm demonstrado uma forte associação entre experiências adversas na infância, como negligência emocional, e o desenvolvimento na adolescência e vida adulta, entre outros transtornos, de depressão e Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

A DRT é uma condição psiquiátrica caracterizada pela falta de resposta aos tratamentos padrão para a depressão, como terapia medicamentosa e/ou psicoterapia. Sem uma definição universalmente aceita, a DRT é mais comumente definida como falha em dois ou mais ensaios adequados de medicamentos antidepressivos em doses terapêuticas e durante um período de tempo adequados. [9]

A escetamina é uma molécula que atua como um antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) com capacidade de bloqueio do glutamato. A principal característica da escetamina intranasal é sua rápida ação, proporcionando alívio dos sintomas depressivos em um curto período de tempo, muitas vezes dentro de algumas horas após a administração [10]. Este relato de caso clínico observou os aspectos éticos para garantir a segurança e o anonimato do paciente, incluindo a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e autorização para publicação.

Apresentação do Caso

CAAE 82360424.6.0000.0082, Faculdade de Medicina do ABC, FMABC. Mulher, 29 anos, solteira, sem filhos, enfermeira, desempregada, evangélica, brasileira, natural de São Paulo e procedente de São Bernardo do Campo, procurou atendimento médico psiquiátrico ambulatorial e eletivo por queixa de "ter depressão". A paciente relatou história de negligência emocional parental desde as suas mais remotas lembranças da infância e episódios depressivos que iniciaram aos 15 anos de idade tendo, a partir de então, realizado tratamento psiquiátrico, sendo submetida a planos terapêuticos de manejo psicofarmacológico, tanto em regime de

4 Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2024;14:1-10

<https://doi.org/10.25118/2763-9037.2024.v14.1201>



monoterapia quanto em associação/potencialização, observados em cada ensaio, os protocolos de segurança de posologia terapêutica máxima e duração de tratamento pelo período mínimo de 16 semanas. No início de cada novo medicamento os sintomas depressivos melhoravam, mas um tempo depois, reagudizavam. A Tabela 1 apresenta, em síntese, os psicofármacos utilizados, por classes farmacológicas e anteriores ao ensaio terapêutico escetamina + desvenlafaxina.

Tabela 1. Psicofármacos utilizados antes do ensaio terapêutico escetamina + desvenlafaxina

Antidepressivos	Antipsicóticos	Estabilizadores de Humor
Citalopram	Quetiapina	Lítio
Fluoxetina	Brexpiprazol	
Amitriptilina		
Escitalopram		
Venlafaxina		
Paroxetina		
Clomipramina		

Aos 16 anos, em resposta a estresse emocional, a paciente realizou a sua primeira tentativa de suicídio, por meio de ingestão de medicação. Ainda durante a anamnese a paciente fez referência a recordações da sua infância e adolescência, onde sempre sentiu a falta de afeto dos pais. Apesar que não ter sido privada de bens materiais, a falta de carinho e atenção, especialmente da sua mãe e, a família disfuncional descrita pela união infeliz de seus pais que não pareciam um casal dentro da sua expectativa de casamento, foram associados a sua condição mórbida psiquiátrica.

Durante a consulta a paciente referiu desânimo, tristeza e angústia, sintomas estes iniciados desde a alta hospitalar psiquiátrica ocorrida há dois meses. Havia sido internada por nova tentativa de suicídio por meio da ingestão de medicação. Não tinha plano suicida e agiu por descontrole de impulso. Permaneceu sob regime de internação integral pelo período de 30 dias. Na hospitalização a paciente foi diagnosticada com DRT, em episódio depressivo grave com ideação e tentativa de suicídio. O plano terapêutico instituído incluiu, entre outras medidas, o tratamento com escetamina intranasal conforme protocolo de indução, 2 sessões por semana na dose de 84 mg por sessão no primeiro mês, associado a desvenlafaxina 100 mg/dia. Os exames laboratoriais, de atividade elétrica e de imagem (eletrocardiograma e eletroencefalograma) não apresentaram resultados dignos de nota. Evolução sem intercorrências e

alta hospitalar trinta dias após a internação, apresentando quadro psiquiátrico de ideação suicida rebatido e sintomas os depressivos melhorados, com encaminhamento para seguimento em tratamento ambulatorial.

Tendo em vista que a paciente possui um quadro compatível com DRT, foi realizado o protocolo de manutenção com escetamina intranasal, e atualmente se mantém em acompanhamento psiquiátrico regular, em regime de manutenção com escetamina intranasal na dose de 84 mg/sessão mensal associado a desvenlafaxina 150 mg/dia, bem como, acompanhamento psicoterapêutico regular e semanal. Retomou a funcionalidade, tendo iniciado a trabalhar e se mostrou, desde então, entusiasmada com o emprego, por gostar muito. Atualmente, apresenta alternância entre períodos de exacerbação da tristeza, irritabilidade, eventuais momentos de pensamentos de morte e de autolesão não suicida, ambos relacionados a estresse emocional decorrente dos conflitos familiares e períodos de eutimia, bem-estar e felicidade.

Perspectiva da Paciente

“Eu estou ótima, as medicações e a terapia estão me fazendo muito bem. Todos, minha família, amigos e eu própria, noto a diferença. Meu humor está melhor, eu tenho mais energia e disposição. Estou envolvida em atividades na igreja e até fiz a carteira de habilitação para categoria D, que permite a condução de veículos automotores e elétricos, destinados ao transporte coletivo de passageiros em veículos com ocupação superior a 8 lugares (vans, micro-ônibus e ônibus). Iniciei trabalhar com van e estou gostando muito. Estou com mais iniciativa. Ainda que as vezes eu fique triste, irritada e com pensamentos ruins, logo eu procuro ajuda e os meus pensamentos retomam o rumo mais positivo”.

Discussão

A história clínica relatada ilustra os desafios enfrentados por indivíduos que experimentaram negligência emocional na infância e desenvolveram DRT na vida adulta. A associação entre experiências adversas na infância e o desenvolvimento de depressão resistente está bem documentada na literatura [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Estima-se que mais de 350 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de depressão e acredita-se que cerca de um terço desses pacientes tenham DRT [11, 12].

Pode-se constatar que após inúmeros tratamentos com diversos antidepressivos sem resposta satisfatória, foi iniciado o uso de escetamina

intranasal durante a segunda internação psiquiátrica da paciente. Embora tenha ocorrido uma resposta parcial ao tratamento, a escetamina se mostra eficaz no tratamento da DRT e, em comparação com os antidepressivos tradicionais, cujos efeitos terapêuticos são alcançados em semanas, a rápida ação terapêutica se mostra benéfica para pacientes que não respondem aos antidepressivos convencionais e/ou que estão em risco iminente de autolesão ou suicídio [13, 14, 15].

É importante destacar que a resposta ao tratamento com escetamina intranasal pode variar entre os indivíduos, sendo necessário a terapia combinada com antidepressivos, como a desvenlafaxina instituída neste caso. A desvenlafaxina é um antidepressivo que atua principalmente inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina, e seu uso em conjunto com a escetamina intranasal pode ajudar a melhorar os resultados terapêuticos e a prevenir recaídas [10, 15]. Além do tratamento farmacológico, a paciente também está recebendo acompanhamento psiquiátrico e psicoterápico, o que é fundamental para abordar as questões emocionais subjacentes e desenvolver estratégias de enfrentamento saudáveis. A terapia combinada de escetamina intranasal associado a antidepressivos e psicoterapia pode ajudar a fornecer um plano abrangente de tratamento para pacientes com DRT, visando não apenas o alívio dos sintomas depressivos, mas também o fortalecimento de sua saúde mental e bem-estar a longo prazo.

Conclusões

O relato de caso ilustrou a correlação entre a negligência emocional na infância e o subsequente desenvolvimento de DRT na vida adulta. A falha de mais de dois ensaios com antidepressivos convencionais e a introdução da escetamina intranasal associada a desvenlafaxina, como parte do regime terapêutico, apresentou resposta parcial na melhora dos sintomas depressivos e ideação suicida, permitindo uma recuperação da funcionalidade da paciente. Ressalta-se a importância da exploração de intervenções terapêuticas alternativas, como a escetamina intranasal associada a antidepressivo, para pacientes com DRT, considerando entre outros aspectos, a complexidade das experiências emocionais passadas e sua influência no curso da doença mental na vida adulta.

Referências

1. Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nature Reviews Neuroscience*. 2016;17(10):652-666. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.111> - PMID:27640984
2. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Marks JS. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine*. 1998;14(4), 245-258. [https://doi.org/10.1016/s0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/s0749-3797(98)00017-8) - PMID:9635069
3. Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(2):113-123. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.186> PMID:20124111 PMCID:PMC2822662
4. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2012;9(11):e1001349. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001349> - PMID:23209385 PMCID:PMC3507962
5. Juruena MF. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. *Epilepsy Behav*. 2014;38:148-59. <https://doi.org/10.1016/j.yebbeh.2013.10.020> - PMID:24269030
6. Martins-Monteverde CMS, Baes CVW, Reisdorfer E, Padovan T, Tofoli SMC, Juruena MF. Relationship between depression and subtypes of early life stress in adult psychiatric patients. *Front Psychiatry*. 2019;10:19. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00019> PMID:30804815 - PMCID:PMC6370718

7. Teicher M, De Souza CLM, Wang H, Juruena M, Raskin MA, Kaye RF. The emotional maltreatment and neglect questionnaire (EMNQ): a one-year follow-up of a community sample of 12-18-year-old youths. *Journal of Affective Disorders*. 2021;295:420-426. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.06.061> - PMID:34256182
8. Juruena MF. Early life stress, depression and epigenetics. *Vitam Horm*. 2023;122:307-337. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2023.01.004> - PMID:36863799
9. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62,Suppl 16:10-7. <https://doi.org/10.4088/jcp.v62n0102> - PMID:11235934
10. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, Hellerstein DJ. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):893-903. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189> PMID:31166571 PMCID:PMC6551577
11. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* [online]. 2019;394(10194):240-48. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30934-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30934-1) - PMID:31200992
12. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, Mazzucco C, Hough D, Thase ME, Shelton RC, Molero P, Vieta E, Bajbouj M, Manji H, Drevets WC, Singh JB. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2019;176(6):428-38. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172> - PMID:31109201
13. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*[online]. 2006;63(8):856. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856> - PMID:16894061

14. Bahji A, Vázquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2020;278:12473. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.071> PMID:33022440 - PMCID:PMC7704936
15. Young AH, Abdelghani M, Juruena MF, Nikolova VL, Nilforooshan R. Early clinical experiences of esketamine nasal spray in the UK in adults with treatment-resistant major depressive disorder: advisory panel recommendations. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:433-441. <https://doi.org/10.2147/NDT.S388392> - PMID:36861011 PMCID:PMC9968662