

Inibidores da monoaminoxidase e cetamina: uma associação segura?

Monomamine oxidase inhibithors and ketamine: a safe association?

*Inhibidores de la monoaminooxidasa y ketamina:
¿una asociación segura?*

Juliana Machado Leal dos Santos



<https://orcid.org/0000-0002-9759-1542>

Hugo Leonardo de Oliveira Couto - <https://orcid.org/0000000218689817>

Dennison Carreiro Monteiro - <https://orcid.org/0000-0002-3672-9894>

RESUMO:

Introdução: A Cetamina emerge como uma droga rápida e efetiva no tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) e é a primeira droga com mecanismo de ação fora do sistema monoaminérgico aprovada para tal finalidade. Os pacientes com DRT, com frequência, estarão em uso, ou terão indicação de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). A cetamina tem efeitos simpaticomiméticos através, dentre outros mecanismos, de inibição da recaptura de noradrenalina; os riscos do uso concomitante dos IMAOs e de algumas drogas noradranérgicas já é estabelecido. Diante disto, a possibilidade de crises hipertensivas resultantes da combinação destes medicamentos requer atenção clínica.

Objetivo: O objetivo desta revisão foi verificar aspectos importantes a respeito desta combinação, com enfoque na ocorrência de crises hipertensivas e outros efeitos cardiovasculares. **Método:** O estudo foi realizado através das bases de dados [Pubmed](#), [SciELO](#) e [Lilacs](#), datadas de 1990 até março de 2021, utilizando-se a combinação dos descritores: (Monoamine oxidase inhibitor) AND (Ketamine). **Resultado:** Os resultados demonstram segurança e eficácia da combinação, com elevações

transitórias da frequência cardíaca e pressão arterial, sem consequências para os pacientes. **Conclusão:** Entretanto, tratam-se de dados de relatos e séries de casos e de uma pequena coorte retrospectiva. Portanto é possível que efeitos colaterais graves não sejam detectados nestas amostras por serem reduzidas.

Palavras-chave: segurança, inibidores da monoaminoxidase, cetamina, pressão sanguínea

ABSTRACT:

Introduction: Ketamine emerges as a quick and effective drug in the treatment of Treatment-Resistant Depression (TRD), and it is the first drug with an action mechanism outside the monoaminergic system approved for this purpose. Patients with TRD use, or will often be prescribed, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). Among other mechanisms, ketamine presents sympathomimetic effects through the inhibition of norepinephrine reuptake. The risks of the concomitant use of MAOIs and some noradrenergic drugs are already established. Thus, the possibility of hypertensive crises resulting from the combination of these drugs requires clinical attention. **Objective:** The objective of this review was to verify important aspects regarding this combination, which are the occurrence of hypertensive crises and other cardiovascular effects. **Method:** The study was carried out through [Pubmed](#), [Scielo](#) and [Lilacs](#) databases, dated from 1990 until March 2021, using the following combination of descriptors: (Monoamine oxidase inhibitor) AND (Ketamine). **Result:** The results demonstrate the safety and efficacy of the combination, with transient heart rate and blood pressure elevation, which showed no consequences for patients. **Conclusion:** However, the data were found in reports and case series and in a small retrospective cohort, so it is possible that serious side effects were not detected in such small samples.

Keywords: safety, monoamine oxidase inhibitors, ketamine, blood pressure

RESUMEN:

Introducción: La ketamina está surgiendo como un fármaco rápido y eficaz en el tratamiento de la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) y es el primer fármaco con un mecanismo de acción fuera del sistema monoaminérgico aprobado para este fin. Los pacientes con DRT suelen tomar o tener indicación de tomar inhibidores de la monoaminoxidasa

(IMAOs). La ketamina tiene efectos simpaticomiméticos a través, entre otros mecanismos, de la inhibición de la recaptación de noradrenalina; ya se han establecido los riesgos del uso concomitante de IMAO y algunos fármacos noradrenérgicos. En vista de ello, la posibilidad de que se produzcan crisis hipertensivas como consecuencia de la combinación de estos fármacos requiere atención clínica. **Objetivo:** El objetivo de esta revisión fue verificar aspectos importantes sobre esta combinación, centrándose en la aparición de crisis hipertensivas y otros efectos cardiovasculares. **Método:** El estudio se realizó utilizando las bases de datos [Pubmed](#), [Scielo](#) y [Lilacs](#) con fecha de 1990 hasta marzo de 2021, utilizando la combinación de descriptores: (Monoamine oxidase inhibitor) AND (Ketamine). Los resultados muestran la seguridad y eficacia de la combinación, con elevaciones transitorias de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, sin consecuencias para los pacientes. **Conclusión:** Sin embargo, se trata de datos procedentes de informes y series de casos y de una pequeña cohorte retrospectiva. Por lo tanto, es posible que no se detecten efectos secundarios graves en estas muestras porque son pequeñas.

Palabras clave: seguridad, inhibidores de la monoaminooxidasa, ketamina, presión arterial

Como citar: Santos JML, Couto HLO, Monteiro DC – Inibidores da monoaminooxidase e cetamina: uma associação segura? Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro, 2022; 12:1-20.

<https://doi.org/10.25118/2763-9037.2022.v12.219>

Conflicto de intereses: declararam não haver

Fonte de financiamento: declararam não haver

Parecer CEP: não se aplica

Recebido em: 18/10/2021

Aprovado em: 17/06/2022

Publicado em: 01/07/2022

Introdução

A cetamina é um anestésico com propriedades dissociativas que demonstrou eficácia no tratamento da Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) em pelo menos 14 metanálises. A principal atividade antidepressiva da molécula é atribuída à modulação da atividade glutamatérgica e promoção da sinaptogênese [1].

A associação entre uso de cetamina e aumento da pressão arterial (PA) já é bem estabelecida [2]. Os efeitos simpaticomiméticos decorrentes de sua aplicação não são totalmente esclarecidos, acredita-se que estariam ligados à inibição de recaptura das monoaminas [3].

O uso clínico da cetamina em DRT e Depressão Bipolar Resistente ao Tratamento (DBRT) avança em ritmo superior ao da execução de ensaios clínicos adequados na avaliação dos potenciais riscos de interações farmacológicas. Portanto, há escassez de dados sobre desfechos desfavoráveis à sua utilização combinada a muitas das substâncias correntes na prática clínica.

A aplicação concomitante deste agente anestésico com os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) levanta preocupações quanto à ocorrência de efeitos colaterais, em especial, de crises hipertensivas, devido à possibilidade teórica de somatória dos efeitos no adrenérgicos [4, 5]. A maior parte dos estudos com cetamina para depressão consta com sujeitos em uso apenas de antidepressivos convencionais [6], excluindo-se, portanto, os IMAOs.

A DRT e a DBRT, na maior parte dos estudos, são definidas como episódio depressivo não responsivo a pelo menos dois ensaios de medicamentos apropriados com dose e período adequados. Pessoas nestas condições têm maior morbidade além de aumento dos índices de suicídio e recorrência de episódios depressivos [7, 8].

Os protocolos atuais preconizam medicações com ação sobre o sistema monoaminérgico. Apesar dos diversos tratamentos existentes, uma parcela significativa dos pacientes não terá resposta satisfatória [9].

A lentidão do efeito antidepressivo dos agentes monoaminérgicos também é problemática, sobretudo no contexto da resistência, em que o indivíduo passou por vários tratamentos e tende a perder cada vez mais a esperança

e motivação, deste modo, é mais sensível a novos fracassos. Ainda é pungente a necessidade de desenvolver medicamentos mais rápidos e efetivos para a depressão.

Mais recentemente, a cetamina demonstrou ser uma ferramenta útil por sua resposta precoce [10, 11, 12], mesmo em pacientes refratários e até com falha prévia da eletroconvulsoterapia (ECT) [13, 14]. Embora tenham sido produzidas metanálises robustas no tocante à eficácia [15, 16, 17], as evidências deste tratamento consistem em estudos com seu uso em monoterapia, ou em combinações restritas bem controladas.

Os IMAOs são drogas que atuam inibindo a enzima monoaminoxidase (MAO) de maneira reversível ou irreversível. Além disto, alguns deles têm propriedades relacionadas com a anfetamina, liberando dopamina de maneira semelhante a esta última substância. Há dois subtipos de MAO, a forma A, que metaboliza serotonina, noradrenalina, dopamina e tiramina, e a forma B, cuja ação incide na dopamina, tiramina e feniletilamina.

Devido ao risco de síndrome serotoninérgica, os IMAOs com ação sobre a MAO-A têm contraindicação formal de uso concomitante com drogas que inibam significativamente a recaptura de serotonina, como inibidores da recaptura de serotonina (ISRS), inibidores da recaptura de serotonina e noradrenalina (ISRN), clomipramina e Erva-de-São-João.

Os demais antidepressivos tricíclicos (ATC) podem ser utilizados com cautela. Também estão contraindicados os inibidores da recaptura de noradrenalina (IRN) e algumas drogas simpaticomiméticas, cuja combinação está associada ao desenvolvimento de crises hipertensivas. Além disto, deve-se evitar alimentos ricos em tiramina, que também concorrem para aumento temerário da pressão arterial quando associados aos IMAOs [18].

Visto que ambas as drogas são utilizadas em pacientes com DRT e têm mecanismos convergentes para o surgimento de crises hipertensivas, a análise da segurança cardiovascular de sua combinação faz-se necessária.

Neste trabalho, foram encontrados uma coorte retrospectiva e relatos ou séries de casos que sugerem efeitos colaterais mínimos e transitórios quanto aos parâmetros hemodinâmicos.

Método

A revisão integrativa visa a síntese da literatura e sua análise, oferecendo uma melhor compreensão dos fenômenos ou problemas estudados [19].

Os estágios, segundo Whitemore e Knafli's, foram utilizados neste trabalho [20]:

1. Identificação do problema
2. Busca da literatura
3. Avaliação dos dados
4. Análise dos dados
5. Apresentação de resultados

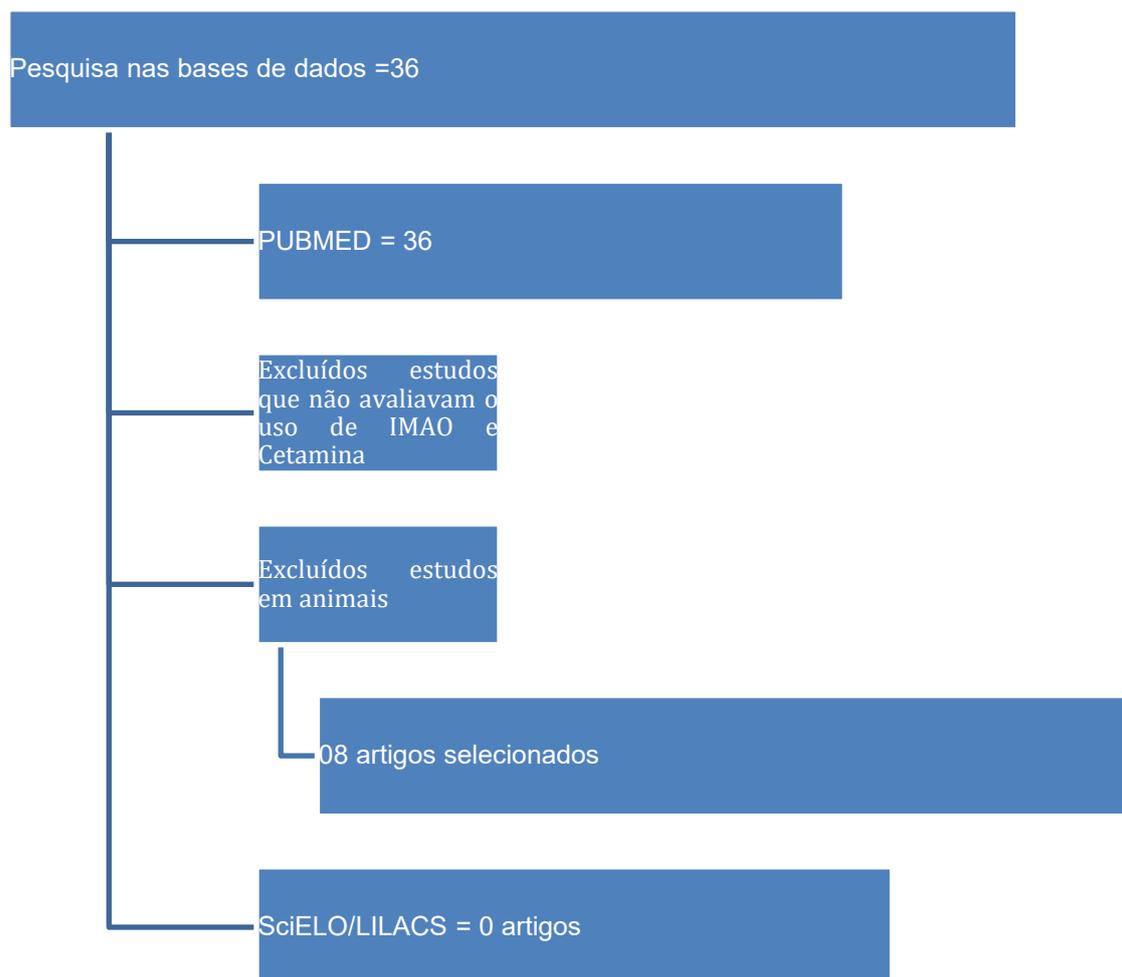
O estudo foi realizado através das bases de dados [Pubmed](#), [Scielo](#) e [Lilacs](#), datadas de 1990 até novembro de 2021, utilizando-se a combinação dos descritores: (Monoamine oxidase inhibitor) AND (Ketamine).

Os critérios de inclusão consistiram em estudos avaliando o uso concomitante de cetamina e inibidores da monoamina oxidase dentro dos seguintes padrões:

1. Estudos cujos pacientes apresentam diagnóstico de depressão e utilizaram cetamina e IMAO simultaneamente;
2. Estudos de revisão com ou sem metanálise;
3. Relatos ou Séries de Casos;
4. Estudos em inglês ou português.

Foram excluídas pesquisas cujos objetos de análise não eram seres humanos ou o objeto de estudo não era o conjunto das medicações de interesse.

Estudos compatíveis com o critério de inclusão foram revisados e organizados em duas tabelas.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados

Resultados

Estudos encontrados nesta revisão totalizam a descrição de 35 pacientes, sendo 14 oriundos de uma coorte retrospectiva e 21 de relatos ou séries de casos. Nestes sujeitos não foi evidenciado aumento do risco diante da combinação de IMAO e cetamina. As [Tabelas 1](#) e [2](#) sintetizam os estudos e suas respectivas amostras [21-28].

Dentre os relatos e séries de casos, dois citam aumento significativo da pressão arterial. O primeiro consiste em série de casos, a qual descreveu um paciente que apresentou valor pressórico compatível com crise hipertensiva (180 x 110 mmHg), sendo necessário pausar algumas das infusões, entretanto os eventos foram assintomáticos. Esse indivíduo tinha história de doença cardiovascular importante, cujas comorbidades podem ser verificadas na [Tabela 2](#) [21].

No mesmo texto, os demais pacientes apresentaram aumento médio de PA entre 9/9mmhg e 27/10mmhg, sem alcançar níveis considerados problemáticos. O segundo foi um relato de caso com uso de esketamina intranasal em mulher de 61 anos já em uso de tranilcipromina, cuja pressão sistólica basal ficava entre 91 e 108 mmHg e 40 minutos após a inalação, situava-se entre 99 e 135 mmHg [22]. Os demais estudos não apresentaram elevação significativa da pressão arterial.

O primeiro relato de caso, datado de 1990, descreveu um caso de mulher em uso de tranilcipromina para transtorno depressivo, a qual foi submetida à cirurgia de emergência por gravidez ectópica rota e hipotensão. A cetamina foi o anestésico eleito devido à maior segurança hemodinâmica. Não houve desfechos negativos e a paciente evoluiu bem [23].

Em 2015, um artigo descreveu duas pacientes que utilizaram IMAO e cetamina, sendo que uma das quais precisou parar o uso de IMAO devido a uma cirurgia e tornou-se agudamente suicida durante a reintrodução da medicação. A cetamina mostrou-se eficaz em mitigar a suicidalidade e não houve alterações significativas dos parâmetros clínicos durante a infusão [24].

Posteriormente série de casos reuniu três pacientes em uso de IMAO que passaram por um total de 66 infusões, sem que fosse observada qualquer crise hipertensiva, inclusive em paciente com múltiplas comorbidades apontadas na [Tabela 2](#) [25].

Nova série de casos de uso concomitante de fenelzina e cetamina em pacientes com DRT, descreve três pacientes sem efeitos adversos graves. Dentre os quais encontra-se uma mulher que iniciara o IMAO após múltiplas falhas de outros medicamentos, corridos 3 meses sem resposta. Foram aplicadas 6 infusões de cetamina intravenosa com redução de 27 pontos na Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Mais um relato deste último estudo, descreve a transição da moclobemida para a fenelzina, situação problemática devido ao tempo necessário para a troca, no qual houve redução importante da MADRS antes do tempo de ação esperado da fenelzina [26].

Estudo recente apresenta o uso de selegilina transdérmica e cetamina intravenosa na DRT, sob argumento de perfil de tolerabilidade mais brando desse IMAO, bem como da via supracitada em detrimento do uso oral, com

eficácia na depressão em doses mais altas. O autor discorre sobre seis pacientes com falhas a pelo menos três antidepressivos e ECT (por falha prévia ou má tolerabilidade). Dentre esses, dois apresentavam recusa da medicação e suicidalidade. Todos os indivíduos toleram bem a cetamina, alguns tiveram discretos aumentos de pressão arterial, frequência cardíaca e sintoma dissociativos, porém em nenhum dos casos houve duração maior que duas horas, nem foi necessária qualquer intervenção [27].

Uma coorte retrospectiva avaliou dados de prontuários de 43 pacientes internados por depressão grave unipolar, bipolar ou no transtorno esquizoafetivo submetidos a 509 sessões de cetamina, dos quais 14 utilizavam tranilcipromina. Nesse trabalho os desfechos primários eram alterações na pressão arterial diastólica, sistólica e frequência cardíaca. O protocolo utilizado na iniciava com 0,25mg/Kg por via intravenosa (IV) na primeira aplicação e com 0,5mg/kg via subcutânea (SC). Em média, foram aplicadas 6.29 sessões. Foi verificado aumento pressórico estatisticamente significativo, mas não houve crises hipertensivas e a frequência cardíaca não apresentou diferenças [28].

➔ **Tabela 1** - Síntese dos estudos com uso concomitante de IMAO E Cetamina

Tabela 1 - Síntese dos estudos com uso concomitante de IMAO E Cetamina					
Estudo	Tipo de estudo	Diagnósticos	IMAO/Dose	Dose de Cetamina	Crises hipertensivas
Katz et al, [21]2018	Série de caos (n=5)	1. DBRTp 2. DRTp 3. DRT 4. DRT 5. DRTp	1.TCM 40mg 2. TCM 10-60MG 3.FNZ 45MG 4.TCM 40mg 5.SLG 12mg	1.0,5mg/kg 2.0,5mg/kg 3.0,5mg/kg 4.30mg 5.0,5mg/kg IV	1. Crise hipertensiva (180x 110 mmHg)
Dunner et al., 2020[22]	Relato de caso(n=1)	1.Depressão recorrente com sintomas ansiosos e características melancólicas	TCM 60mg	28-56mg Nasal	Não ocorreram
Doyle [23], 1990	Relato de Caso (n=1)	1.TDM	TCM 10mg	1,5mg/kg IV	Não ocorreram
Bartova et al, 2015 [24]	Relato de casos (n=2)	1. DRT 2. DRT	1. TCM 20MG 2. TCM 10 A 80MG	1. 25 a 50mg 2. 25 a 75mg IV	Não ocorreram
Wang et al [25], 2020	Série de casos (n=3)	1. DRT /51/ F 2. DRT /57/ M 3. DBRT/70/ M	1. FNZ(15 a 45mg) 2. FNZ(105mg) 3. FNZ(15 a 30mg)	1.0,5mg/kg 2.0,5mg/kg 3.0,5mg/kg IV	Não ocorreram
Bottemanne, et al [26],2020	Série de casos (n=3)	1. DRT 2. DBRT 3. DRT	1.FNZ(75mg) 2.FNZ(60mg) 3.MCB(600mg) e FNZ(45mg)*	0.5 ou 0.75 mg/kg IV	Não ocorreram
Lu et al., 2020[27]	Série de casos	DRT (todos)	SLG 6-9MG	0,25mg IV 0,5 mg SC	Não ocorreram
Ludwig et al., 2021[28]	Corte retrospectiva (n=14)	TDM grave em TDM, TAB ou Transtorno Esquizoafetivo	TCM -Dose não relatada	0,5 mg SC	Não ocorreram. Aumento de PAS dose dependente

*Siglas: NR: Não relatado; F: Feminino; M: Masculino; DRTp: Transtorno depressivo resistente com sintomas psicóticos TAB: Transtorno afetivo bipolar; FNZ: Fenelzina; MCB: Moclobemida; TCM: Tranilcipromina *Titulação cruzada do primeiro para o segundo; PAS: Pressão arterial sistólica*

Obs: Numeração de 1 a 5 representa cada paciente nos estudos.

↑ **Tabela 2** - Síntese dos estudos com uso concomitante de IMAO e cetamina
 ↑ ↑ ↑

Tabela 2 – Síntese dos estudos com uso concomitante de IMAO E Cetamina				
Estudo	Idade/Sexo	Comorbidades	Outras medicações	Número de infusões
Katz et al, [21] 2018	1.62/H 2.55/M 3.26/F 4.71/M 5.60/M	1. Dissecção coronária, HASC, IAM prévio 2. Obesidade, IU 3.Nenhuma 4. DPOC 5.DM2, Hipotireoidismo, HASC	1.* 2.† 3.‡ 4.§ 5.	1.60 2.53 3.40 4.04 5.02
Dunner et al., 2020 [22]	1.61/F	NR	NR	7
Doyle [23], 1990	1.NR/F	1.Laparotomia de emergência	Succinilcolina Fentanil Oxido nítrico Isoflurano Vecurônio	01
Bartova et al, 2015 [24]	1. 74/F 2. 43/F	1. Doença de Graves 2. Obesidade	1. NR 2. Li (dose desconhecida)	1. NR 2. NR
Wang et al [25], 2020	1.51/ F 2.57/ M 3.70/ M	1. Hipotireoidismo, HAS, Obesidade, migrânea, tabagismo, dislipidemia, DRGE, DM2 2. Etilismo, DM2, DRGE 3. Nenhuma	1. NR 2. NR 3. NR	1. 46 2. 10 3. 10
Bottemanne, et al [26], 2020	1.56/ NR 2.19/ NR 3.40/ NR	Paciente 1: NR NR 3. NR	1. NR 2.Li 800mg, LMTG 200mg, Arip 15mg 3. NR	1. 06 2. 09 3. 07
Lu et al., 2020[27]	36 a 84	1.NR 2.Tumor cerebral com aumento de PIC 3.NR 4.NR 5.NR 6.NR	NR	Até 3 infusões
Ludwig et al., 2021[28]	Média – 58.43	Episódio depressivo grave: 9 pacientes: TDM 4 pacientes: TAB 1 Pacientes: Transtorno Esquizoafetivo	NR	Média 6,29

HAS:Hipertensão Arterial sistêmica; IAM: Infarto agudo do miocárdio; DGRE:Doença do refluxo gastroesfágico; DM2:Diabetes Mellitus tipo 2; NR:Não Relatado Li: Litíio; LMTG:Lamotrigina; Arip:Aripiprazol; PIC: Pressão intracraniana; *aspirina 81mg/atorvastatina 80mg/enoxaprina 40mg/ lurasidona 40mg, lamotrigina 100mg,metoprolol 50 mg, trazadona 150 mg †;Atenolol 50 mg, gabapentina 600mg, Litio 600mg, lorazepam 1 mg, mirabegrona 50 mg, oxibutinina 10 mg, perfenazine 8 mg qd ‡; alprazolam 2mg qd, §memantina 10 mg, olanzapine 10 mg, tiotropium 18mcg;||buspirona 10mg, metilfenidato 5 mg, risperidona 2 mg, Lamotrigina 200 mg Metformina 500 mg, lisinopril 2.5 mg,

Discussão

Os estudos analisados convergem para a hipótese de segurança do uso concomitante da cetamina com IMAO. Esses dados estão em consonância com publicações prévias sobre efeitos cardiovasculares da cetamina em pacientes com DRT.

Em um estudo observacional recente, 66 pacientes passaram por 684 infusões, nas quais o aumento pressórico, quando ocorreu, foi bem tolerado, leve e transitório [29]. Nas séries e relatos de caso foram identificados 03 pacientes com DBRT, dentre os quais, um apresentava sintomas psicóticos; e 11 com DRT, sendo 3 destes com psicose.

Levando em consideração todos os artigos encontrados, apenas um dentre todos os pacientes apresentou elevação significativa da PA (180x110mmHg) (assintomática e transitória), em um indivíduo submetido a 60 infusões, e com história de doença cardiovascular importante, cujas comorbidades podem ser verificadas na [Tabela 2](#) [21].

A concorrência segura destas substâncias foi descrita pela primeira vez em 1990 no contexto da anestesiologia [23]. É provável que esta combinação tenha ocorrido com maior frequência do que está descrito na literatura.

Uma coorte observacional retrospectiva, verificou aproximadamente 280000 procedimentos cirúrgicos ao longo de 33 anos. Não foi encontrada diferença nos índices de aumento pressão arterial ou frequência cardíaca nos usuários de moclobemida ou tranilcipromina (n=51) quando comparados ao grupo controle (n=149), indicando que mesmo em contexto de uso da cetamina em doses anestésicas, em geral maiores, não haveria necessidade de descontinuar o IMAO para tais procedimentos [30].

É possível encontrar nos textos alguns casos nos quais a combinação descrita conseguiu preencher importantes lacunas inerentes ao tratamento farmacológico disponível atualmente, por exemplo, a ideação suicida pode ser um sintoma alvo do uso da cetamina com resposta rápida [25, 26, 27].

Nesse contexto, um dos artigos ilustrou situações clínicas onde a sua concomitância com IMAO foi de grande utilidade em mitigar rapidamente a suicidalidade sem efeitos adversos hemodinâmicos [24].

A cobertura de períodos críticos de transição entre IMAOs, em que o manejo de sintomas e interações medicamentosas é delicado, está

demonstrada em série de caso, na qual um paciente com DRT e ausência de resposta à fenelzina 45 mg por três meses, foi tratado efetivamente (queda de HAM-D de 45 para 18 pontos) com potencialização pela cetamina com 6 infusões e aumento da fenelzina para 75mg [26].

Outro ponto de interesse situa-se na falha da ECT. Uma das séries de casos discorreu sobre 6 pacientes que utilizaram selegilina e cetamina. Todos tiveram a ECT considerada como falha por inefetividade ou intolerância a efeitos colaterais. Nesse trabalho, houve resposta e tolerabilidade à cetamina por todos os indivíduos, dos quais, apenas um não tolerou a introdução do IMAO [27].

A única coorte existente até esta data revelou segurança em um número maior de pacientes (n=14) quando comparados ao grupo controle entre pacientes, entretanto, utilizou doses entre 0,25mg/kg e 0,5mg/kg, o que é inferior ao que costuma ocorrer na prática clínica. Ademais, a primeira dose foi administrada por via venosa e as demais por via subcutânea, protocolo divergente dos demonstrados na maioria das evidências [28].

Limitações

Em relação a estudos específicos sobre tal conjunto de medicações para tratamento de DRT e DBRT, são documentados apenas relatos, séries de casos e uma pequena coorte. Não há diferenciação depressão bipolar e unipolar com ou sem psicose, limitando distinção clara entre cada tipo de apresentação clínica, na coorte há também um paciente esquizoafetivo.

Os protocolos de aplicação da cetamina foram muito diversos, uma das pacientes foi submetida ao fármaco para fins anestésicos e não para tratamento da depressão, deste modo a qualidade da análise comparativa também é reduzida. Uma das explicações para este cenário, seria o uso cada vez mais restrito dos IMAOs por temor aos efeitos adversos e interações medicamentosas, também influenciada pelo crescimento no número de antidepressivos com perfil de segurança mais favorável.

Nos estudos discutidos, não é possível delimitar quais medicamentos foram utilizados posteriormente à cetamina e ao IMAO. Deste modo, inviabiliza-se a análise do raciocínio do tratamento e sua fundamentação em evidências científicas. Entretanto, no contexto da resistência ao tratamento, sabe-se que frequentemente os pacientes já esgotaram as opções preconizadas pelos protocolos vigentes.

Além disto, a disseminação do uso da cetamina para tratamento da depressão é relativamente recente, e carece de melhores estudos de longo prazo. Portanto, ainda não faz parte da prática cotidiana da maioria dos especialistas.

A depressão resistente, por si só, implica frequentemente em múltiplas comorbidades, dificultando a delimitação de amostras. Deste modo, a seleção de pacientes em uso de IMAO que poderão utilizar cetamina, e vice-versa, para estudos randomizados e controlados torna-se um desafio. Ademais, há limitações éticas concernentes ao uso de placebo em populações com condições desta gravidade, e que, por definição, passaram por múltiplas falhas de tratamento.

Conclusão

O uso concomitante de IMAO e cetamina evidencia-se como possivelmente seguro, devendo-se levar em consideração seu potencial benefício em casos de episódios depressivos mais graves e resistentes.

No presente estudo, verificou-se que relatos, séries de casos e uma coorte apontam segurança. Entretanto, estes dados representam um baixo nível de evidência, com reduzido tamanho amostral, populações e protocolos de aplicação variados. Deste modo, não permitem exclusão de potenciais efeitos colaterais graves e fatais desta combinação.

São necessários estudos com amostras mais expressivas e submetidas à randomização com controle por placebo. O contexto de queda na utilização dos IMAOs, dificuldade na seleção de pacientes para estudos mais robustos e aplicações ainda restritas da cetamina, configura-se como um grande desafio para execução de ensaios clínicos adequados.

Agradecimentos

Agradeço aos pacientes, todos os mestres na minha jornada, à minha família e aos meus amigos.

Referências

1. Lacerda AL, Del Porto JA. Uso da cetamina no tratamento de transtornos psiquiátricos e dor crônica: teoria e prática. São Paulo: Editora dos editores; 2020.
2. Zhou YL, Liu WJ, Wang CY, Zheng W, Lan XF, Weng SY, Ning YP. Cardiovascular effects of repeated subanaesthetic ketamine infusion in depression. *Journal of Psychopharmacology*. 2021;35(2):159-167 <https://doi.org/10.1177/0269881120936909>
3. Liebe T, Shijia Li, Lord A, Colic L, Krause AL, Batra A, Kretzschmar MA, Sweeney-Reed CM, Behnisch G, Schott BH, Walter M. Factors influencing the cardiovascular response to subanesthetic ketamine: a randomized, placebo-controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017;20(11):909-918 <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx055>
4. Veraart JKE, Smith-Apeldoorn SY, Bakker IM, Visser BAE, Kamphuis J, Schoevers RA, Touw DJ. Pharmacodynamic interactions between ketamine and psychiatric medications used in the treatment of depression: a systematic review. *International Journal of Neuropsychopharmacol*. 2021 Oct 23;24(10):808-831. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab039> - PMID:34170315 - PMCID:PMC8538895
5. Muntner N, Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. 620 p.
6. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, Brietzke E, Dodd S, Gorwood P, Ho R, Iosifescu DV, Lopez Jaramillo C, Kasper S, Kratiuk K, Lee JG, Lee Y, Lui LMW, Mansur RB, Papakostas GI, Subramaniapillai M, Thase M, Vieta E, Young AH, Zarate Jr. CA, Stahl S. Synthesizing the evidence for Ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(5):383-99. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251> PMID:33726522

- 7. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, Boland E, Weber RP, Randolph C, Bann C, Coker-Schwimmer E, Viswanathan M, Lohr KN. Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*. 2019;37(2):134-45. <https://doi.org/10.1002/da.22968> - PMID:31638723

- 8. Murphy JA, Sarris J, Byrne GJ. A review of the conceptualisation and risk factors associated with treatment-resistant depression. *Depression Research and Treatment*. 2017:1-10. <https://doi.org/10.1155/2017/4176825> - PMID:28840042 - PMCID:PMC5559917

- 9. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905> PMID:17074942

- 10. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, Summergrad P, Nemeroff CB. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of Mood disorders. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(4):399. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0080> PMID:28249076

- 11. Wilkinson ST, Katz RB, Toprak M, Webler R, Ostroff RB, Sanacora G. Acute and longer-term outcomes using ketamine as a clinical treatment at the Yale Psychiatric Hospital. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2018;79(4). <https://doi.org/10.4088/jcp.17m11731> - PMID:30063304 PMCID:PMC6296748

- 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. *American Journal of Psychiatry*. 2017;174(7):695-696. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17020239> - PMID:28669202 PMCID:PMC5549850

13. Giakoumatos CI, Osser D. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program. *Harvard Review of Psychiatry*. 2019;27(1):33-52.
<https://doi.org/10.1097/hrp.0000000000000197> PMID:30614886
14. Veraart JKE, Smith-Apeldoorn SY, Spaans HP, Kamphuis J, Schoevers RA. Is ketamine an appropriate alternative to ECT for patients with treatment resistant depression? A systematic review. *J Affect Disord*. 2021;281:82-89.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.123> PMID:33307338
15. McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LM, Majeed A, Masand PS, Gill H, Rodrigues NB, Lipsitz O, Coles AC, Yena L, Tamura JK, Iacobucci M, Lee P, Nasri F, Singhal N, Wong ER, Subramaniapillai M, Mansur R, Ho R, Lam RW, Rosenblat JD. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in Mood disorders: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2020;276:576-84.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.050> PMID:32871689
16. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, Sos P, Wang G, Zarate CA, Sanacora G. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(2):150-8.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040472> PMID:28969441 - PMCID:PMC5794524
17. Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ, Iosifescu DV, Fava M. Efficacy of eketamine augmentation in major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2020;81(4). <https://doi.org/10.4088/jcp.19r12889>
18. Culpepper L. Reducing the burden of difficult-to-treat major depressive disorder: revisiting monoamine oxidase inhibitor therapy. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;81.
<https://doi.org/10.4088/PCC.13r01515>
19. Hopia H, Latvala E, Liimatainen L. Reviewing the methodology of an integrative review. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 2016;30(4):662-9. <https://doi.org/10.1111/scs.12327> - PMID:27074869

20. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*. 2005;52(5):546-53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x> - PMID:16268861
21. Katz RB, Toprak M, Wilkinson ST, Sanacora G, Ostroff R. Concurrent use of ketamine and monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression: a letter to the editor. *General Hospital Psychiatry*. 2018;54:62-4. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2018.05.007> - PMID:30100209 - PMCID:PMC6292194
22. Dunner DL. Safety and efficacy of esketamine nasal spray in a depressed patient who was being treated with tranylcypromine: a case report. *Neurology Psychiatry and Brain Research*. 2020; 36:30-31. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.02.008>
23. Doyle DJ. Ketamine induction and monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1990;2(5):324-5. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(90\)90078-h](https://doi.org/10.1016/0952-8180(90)90078-h)
24. Bartova L, Vogl SE, Stamenkovic M, Praschak-Rieder N, Naderi-Heiden A, Kasper S, Willeit M. Combination of intravenous S-ketamine and oral tranylcypromine in treatment-resistant depression: a report of two cases. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(11):2183-4. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.021> - PMID:26302763
25. Wang JC, Swainson J. The concurrent treatment with intravenous ketamine and an irreversible monoamine oxidase inhibitor for Treatment-Resistant Depression without hypertensive crises. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2020;40(5):515-7. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001244> - PMID:32740556
26. Botteman H, Bonnard E, Claret A, Petit AC, Gaillard R, Fossati P. Ketamine and monoamine oxidase inhibitor combination. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2020;40(6):636-8. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001281> - PMID:33009225

27. Lu BY, Agapoff JR, Olson DJ, Williams SR, Roller A, Goebert D. Rapid and sustained improvement in treatment-refractory depression through use of acute intravenous ketamine and concurrent transdermal selegiline: a case series. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 262:40-42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.10.050>
28. Ludwig VM, Sauer C, Young AH, Rucker J, Bauer M, Findeis H, Ritter P. Cardiovascular effects of combining subcutaneous or intravenous esketamine and the MAO inhibitor tranylcypromine for the treatment of depression: a retrospective cohort study. *CNS Drugs*. 2021; 35:881-892. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00837-6>
29. Riva-Posse P, Reiff CM, Edwards JA, Job GP, Galendez GC, Garlow SJ, Saah TC, Dunlop BW, McDonald WM. Blood pressure safety of subanesthetic ketamine for depression: a report on 684 infusions. *Journal of Affective Disorders*. 2018;236,291-297. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.025>
30. van Haelst IMM, van Klei WA, Doodeman HJ, Kalkman CJ, Egberts TCG, MAOI Study Group. Antidepressive treatment with monoamine oxidase inhibitors and the occurrence of intraoperative hemodynamic events: a retrospective observational cohort study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;73(8):1103-1109. <https://doi.org/10.4088/jcp.11m07607> - PMID: 22938842



Juliana Machado Leal dos Santos

[ORCID](#) [Lattes](#)



Hugo Leonardo de Oliveira Couto

[ORCID](#) [Lattes](#)



Dennison Carreiro Monteiro

[ORCID](#) [Lattes](#)