



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA  
MESTRADO EM PSICOLOGIA

**Funções Executivas em indivíduos com Depressão Resistente a Tratamento: Estudo dos efeitos neuropsicológicos do uso da Cetamina.**

Tanise Lino Cardoso

Salvador

2018

TANISE LINO CARDOSO

Funções Executivas em indivíduos com Depressão Resistente a Tratamento: Estudo dos efeitos neuropsicológicos do uso da Cetamina.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Universidade Federal da Bahia, para obtenção do título de Mestre em Psicologia.

Orientador: José Neander Abreu

Salvador

2018

TANISE LINO CARDOSO

Funções Executivas de indivíduos com Depressão Resistente a Tratamento: Estudo dos efeitos neuropsicológicos do uso da Cetamina.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Universidade Federal da Bahia, para obtenção do título de Mestre em Psicologia.

Este exemplar corresponde à redação para defesa da Dissertação de Mestrado a ser defendida por Tanise Lino Cardoso.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Neander Silva Abreu (Orientador)

Universidade Federal da Bahia

---

Prof. Dr. André Carvalho Caribé

Universidade Federal da Bahia

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Thatiana Helena de Lima

Universidade Federal da Bahia

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Cardoso, Tanise Lino. Funções Executivas de indivíduos com Depressão Resistente a Tratamento: Estudo comparativo dos efeitos neuropsicológicos do uso da Cetamina - Salvador, 2018.

Orientador: José Neander Silva Abreu. Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Psicologia - PPGPSI) -- Universidade Federal da Bahia, Instituto de Psicologia, 2018.

1. Depressão. 2. Avaliação Neuropsicológica. 3. Neurodesenvolvimento. I. Abreu, José Neander Silva. II. Título.

“A alegria não chega apenas no encontro do achado, mas faz parte do processo de busca. E ensinar e aprender não pode dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria.”

Paulo Freire

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu esposo Thiago, por toda paciência e amor demonstrados durante esses anos, e por sempre me estimular a lutar diante de cada adversidade.

Agradeço aos meus pais, por terem me ensinado a não desistir, por todo apoio, torcida e palavras motivadoras, por sempre acreditarem no meu sucesso.

Agradeço ao meu orientador, Neander Abreu, pela paciência, pelo exemplo, sem suas orientações não seria possível completar esta jornada de aprendizado.

Agradeço à Lucas Quarantini, pela confiança de me permitir em sua equipe de trabalho, pelo exemplo de seriedade e competência que levarei a minha vida profissional.

Agradeço a todos os meus colegas do Neuroclíc, em especial a Cíntia Martins, Cássio Lima e Ana Carolina pela disponibilidade e apoio durante todo esse processo. À Ricardo França, Luane Canário e Gustavo Caribé pela colaboração especial nesta pesquisa.

Agradeço a todos os meus colegas do LANP, em especial a Fernanda Correia, Ana Paula, Flávia Vieira e Gustavo Leal pela parceria durante toda a coleta, pelo carinho e torcida.

À todos os participantes, pela confiança e paciência.

À FAPESB pela bolsa de estudos cedida durante a pesquisa.

## Resumo

O estudo das funções executivas vem ganhando espaço com o avanço das Neurociências. Existe um crescente interesse em compreender como estas funções, essenciais no gerenciamento de pensamentos e emoções, e adaptação de comportamentos de acordo com as metas, auxiliam na compreensão de doenças psiquiátricas epidemiológicas como a depressão. O entendimento da relação entre as funções executivas e a depressão, é importante para melhorar o manejo clínico destes pacientes, visto que déficits executivos podem dificultar sua adaptação social, laboral ou familiar. O objetivo geral deste estudo foi avaliar o efeito do uso da cetamina e sua mistura racêmica sobre o funcionamento executivo de indivíduos com depressão resistente ao tratamento. Este estudo incluiu um total de 45 indivíduos adultos, diagnosticados com depressão resistente a tratamento, submetidos a uma infusão em dosagem subanestésica de cetamina. O estudo buscou avaliar se esta infusão teve efeitos sobre o desempenho das funções executivas dos participantes, através de avaliações neuropsicológicas realizadas antes e após o tratamento com cetamina. Os artigos apresentados trazem resultados promissores. Tal infusão mostrou-se eficaz na redução dos sintomas depressivos, mensurados através da escala MADRS. Além de demonstrar que a cetamina tem efeito rápido, até 24hs após infusão, e boa tolerabilidade. Estes resultados foram acompanhados por melhora no desempenho das funções executivas dos participantes, o que sugere uma relação positiva entre o tratamento e os resultados cognitivos. A inibição, flexibilidade e memória operacional verbal tiveram ganhos significativos com a infusão. No presente estudo, as FE nucleares mostraram bom poder preditivo para adesão ao tratamento com cetamina, demonstrando o controle inibitório melhor resultado.

Palavras chave: neuropsicologia; depressão resistente a tratamento; funções executivas; cetamina.

## **Abstract**

The study of executive functions has been gaining ground with the advancement of Neuroscience. There is a growing interest in understanding how these functions, which are essential in managing thoughts and emotions, and adapting behaviors according to goals, aid in the understanding of psychiatric epidemiological diseases such as depression. Understanding the relationship between executive functions and depression is important to improve the clinical management of these patients, since executive deficits can make it difficult for them to adapt socially, work or family. The general objective of this study was to evaluate the effect of ketamine and its racemic mixture on the executive functioning of individuals with treatment-resistant depression. This study included a total of 45 adult subjects diagnosed with treatment-resistant depression who underwent a subanesthetic dose of ketamine. The study sought to evaluate whether this infusion had effects on the performance of the executive functions of the participants, through neuropsychological evaluations performed before and after treatment with ketamine. The articles presented bring promising results. Such an infusion proved to be effective in reducing depressive symptoms, measured on the MADRS scale. In addition to demonstrating that ketamine has a rapid effect, up to 24 hours after infusion, and good tolerability. These results were accompanied by an improvement in the performance of the executive functions of the participants, which suggests a positive relationship between treatment and cognitive outcomes. Inhibition, flexibility and verbal operating memory had significant gains with infusion. In the present study, nuclear FEs showed good predictive power for adherence to ketamine treatment, demonstrating better inhibitory control outcome.

**Keywords:** neuropsychology; treatment-resistant depression; executive functions; ketamine.

## Lista de Figuras

### Introdução

---

- Figura 1. Organização piramidal das funções executivas. Traduzido e adaptado de Diamond (2013).....21
- Figura 2. Modelo das funções executivas e termos relacionados. Traduzido e adaptado de Diamond (2013).....22
- Figura 3. Mecanismo de ação da cetamina nas vias dopaminérgicas. Cetamina (verde) bloqueia os receptores NMDA (roxo) em interneurônios Gabaérgicos (azuis) desinibindo os neurônios do glutamato (preto) e subsequente aumento do disparo de neurônios dopaminérgicos (vermelho). Traduzido e adaptado de Kokkinou (2017).....23

### Método

---

- Figura 4. Procedimentos de coleta.....39

### Artigo I

---

- Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos.....47

### Artigo II

---

- Figura 1. Critérios de seleção dos participantes e procedimentos.....66

## Lista de Tabelas

### **Apresentação**

---

Tabela 1. Síntese dos artigos desenvolvidos na dissertação.....17

### **Método**

---

Tabela 2. Instrumentos utilizados na avaliação inicial e critérios de elegibilidade associados.....38

Tabela 3. Distribuição dos grupos por tipo de intervenção.....39

### **Artigo I**

---

Tabela 1. Estratégia de busca baseada no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (2011) .....46

Tabela 2. Características da investigação neurocognitiva dos estudos inclusos nesta Revisão Sistemática.....50

### **Artigo II**

---

Tabela 1. Eficácia antidepressiva da Cetamina (Evolução dos escores da MADRS).....69

Tabela 2. Evolução dos escores dos testes cognitivos.....69

Tabela 3. Regressão logística (Fator preditivo das variáveis cognitivas).....70

**Lista de Siglas****C**

---

CI – Controle Inibitório

CPF – Córtex Pré-Frontal

**D**

---

DED – Disordem Executiva na Depressão

DSM-V - Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5.<sup>a</sup> edição

DRT – Depressão Resistente a Tratamento

**F**

---

FC – Flexibilidade Cognitiva

FDT – Five Digit Test

FE – Funções Executivas

**I**

---

ISRS – Inibidores seletivos de recepção da serotonina

**M**

---

MADRS - Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MO – Memória Operacional

**N**

---

NMDA - N-metil D-Aspartato

**Q**

---

QI – Quociente de Inteligência

**O**

---

OMS – Organização Mundial de Saúde

**S**

---

S+ - Esketamina

SR – Mistura Racêmica da Cetamina (Enantiomero S + R)

**T**

---

TDM – Transtorno Depressivo Maior

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS .....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT .....	8
LISTA DE FIGURAS .....	9
LISTA DE TABELAS.....	10
SIGLAS .....	11
APRESENTAÇÃO.....	14
Estrutura da dissertação .....	17
INTRODUÇÃO.....	20
Funções Executivas .....	20
Neurobiologia das Funções Executivas.....	28
Funções Executivas e Depressão .....	30
Cetamina no tratamento TDM.....	34
OBJETIVOS E HIPÓTESES .....	38
Objetivo Geral .....	38
Objetivos Específicos e Hipóteses.....	38
MÉTODO .....	39
Desenho do estudo.....	39
Procedimentos e local de coleta.....	39
Instrumentos .....	42
Aspectos Éticos.....	43
Procedimentos e local de coleta.....	44
ARTIGO 1	
INTRODUÇÃO.....	45
MÉTODO .....	45
Estratégia de busca e critérios de elegibilidade dos estudos .....	46
Extração de dados e características metodológicas .....	48

RESULTADOS .....	50
Desempenho neurocognitivo basal como preditor de mudança sintomatológica.....	51
Efeitos neurocognitivos agudos .....	51
Efeitos neurocognitivos após sucessivas infusões .....	51
DISCUSSÃO .....	52
CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS .....	56

## ARTIGO 2

INTRODUÇÃO.....	63
MÉTODO .....	66
Participantes.....	66
Procedimentos de coleta .....	67
Instrumentos .....	68
Análise de Dados .....	69
ASPECTOS ÉTICOS .....	70
RESULTADOS .....	71
DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
REFERÊNCIAS .....	75
CONCLUSÃO.....	80
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	82
REFERÊNCIAS .....	85
ANEXOS .....	98

## APRESENTAÇÃO

A depressão é um grave problema de saúde pública, afetando cerca de 350 milhões de pessoas, número que a coloca como a patologia com maior incidência mundial (Organização Mundial de Saúde [OMS], 2015). Além disso, por sua cronicidade e refratariedade comum, é um transtorno de alto custo, superando doenças como asma, osteoporose, hipertensão e esquizofrenia, os gastos mundiais com o tratamento da depressão (custos diretos) e com a perda de profissionais em idade produtiva (custos indiretos) foram estimados em 800 milhões de dólares em 2010 (Lucena, 2014). Estima-se que até 2020, o TDM será a maior causa de afastamento laboral. O Brasil lidera as estatísticas na América Latina, com 5,8% de sua população com o diagnóstico (OMS, 2015).

Como psicóloga clínica, sempre me intrigou a complexidade deste transtorno mental. Fazer com que um indivíduo responda favoravelmente à técnicas psicológicas pode ser extremamente desafiador, a depender da semiologia e gravidade da depressão. Além disso, o sofrimento vivido pelos pacientes depressivos, assim como em qualquer outro transtorno mental, vem acompanhado de estigmas e preconceitos. Muitas vezes os mesmos são obrigados a silenciar sua dor, pelo medo de ser taxados como fracos, e incapazes de gerir suas próprias emoções e pensamentos.

O aporte de técnicas mais modernas de tratamento tem tomado grande proporção nos estudos sobre a Depressão. Na busca por tratamentos mais eficazes, tem-se destacado as contribuições das neurociências, dentre elas, a neuropsicologia, por sua ênfase nas investigações sobre o cérebro e seu funcionamento. Conhecer os efeitos da depressão sobre o neurofuncionamento é relevante tanto para apoiar diagnóstico de melhor qualidade, quanto tratamentos mais eficazes.

A neuropsicologia tem por modelo base a compreensão das relações cérebro, comportamento e cognição. Através de correlações entre o funcionamento do sistema nervoso central e os aspectos psicológicos, esta área do conhecimento une dados anatomofuncionais, metabólicos, epigenéticos e de neuroimagem para investigar correlações clinico-patológicas na compreensão dos transtornos (Fuentes, Malloy-Diniz, Camargo, Cosenza et. al., 2014).

O transtorno depressivo tem sido alvo de estudos em diversas áreas da ciência. Em estudo com indivíduos deprimidos com idades entre 18 e 59 anos, Drevets e colaboradores (2013), através de exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET), encontraram uma

correlação positiva entre o metabolismo da amígdala e a secreção de cortisol. Em cérebros depressivos foi visto alterações importantes no funcionamento da amígdala e hipocampo esquerdos de pacientes com depressão, e conseqüente desregulação metabólica. A atividade excessiva da amígdala gerou um impulso patológico na liberação de cortisol em indivíduos com depressão. Em resumo, parece haver uma hipermetabolização de regiões límbicas, principalmente da amígdala, que pode justificar as rumações intrusivas, servindo como um “amplificador emocional”, nas distorções de sinais estressores (Drevets, Bogers & Raichle, 2002).

Interações gene-ambiente ajudam a explicar a variabilidade de respostas diante de um evento estressor. Enquanto alguns indivíduos podem desenvolver um episódio depressivo a partir de determinada experiência, outros não o desenvolvem (Rutter, Moffitt & Caspi, 2006). No caso de agentes estressores precoces, o momento do desenvolvimento em que o indivíduo se encontra, opera sobre o efeito de sensibilização ao transtorno (Simpson, Balwin, Jackson & Burns, 1999). Por exemplo, abusos e maus tratos durante a infância, podem alterar o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), fundamentais na resposta adaptativa comportamental ao estresse, atuando como fator de risco para o desenvolvimento de depressão em adultos (Chamberlain & Sahakian, 2004).

Uma abordagem também promissora na perspectiva de interação gene-ambiente é a epigenética, que compreende um mecanismo de regulação da expressão dos genes, alterando sua manifestação, através de fatores promotores ou silenciadores da transcrição de RNA, modificações químicas de DNA, proteínas, metilação e acetilação de histonas (Ayala, 2002). Modelos epigenéticos com animais demonstram que o estresse nos primeiros meses de vida causados pela privação materna, está relacionado a uma hiperatividade do eixo HHA que perdura até a idade adulta, agindo como fator de risco para distúrbios relacionados ao estresse crônico, como ansiedade e depressão (Ayala, 2002). Em estudos com humanos, foi identificado outro possível biomarcador, os microRNAs, um tipo de RNA não-codificador, que reduz a expressão gênica ao nível de pós-transcrição. Indivíduos com Transtorno Depressivo demonstraram uma desregulação da expressão dos miRNAs, modificadas após tratamento (Fan et al., 2014).

McGowan et. al. (2009) estudou a expressão de receptores glicocorticoides hipocampais em suicidas que haviam sofrido abuso na infância, e identificou que em relação às vítimas de suicídio que não haviam sofrido abuso na infância e aos controles saudáveis, o número de receptores era significativamente inferior. Assim podemos entender que fatores ambientais

contribuíram pra uma mudança na expressão genética destes indivíduos, que levou a mudanças no curso do desenvolvimento normal deles, culminando em uma maior susceptibilidade ao Transtorno Depressivo.

O funcionamento neurocognitivo também é um forte indicativo da relação gene-ambiente na Depressão, e mesmo em manifestações mais leves, algumas alterações podem ser observadas (Bortolato et al., 2016). Estudos mostram que existe um comprometimento cognitivo generalizado em indivíduos deprimidos, em funções como memória verbal e não verbal, psicomotricidade, aprendizagem, compreensão de leitura, fluência verbal e funções executivas estavam prejudicadas (Elderkin-Thompson et. al., 2003; Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012; Snyder, 2013; Rock, Roiser, Riedel, & Blackwell, 2014).

Por exemplo, um estudo transversal com 92 indivíduos, comparou as habilidades cognitivas de pacientes com depressão leve e depressão grave e concluiu que indivíduos com depressão grave tinham pior desempenho cognitivo em testes de memória verbal e funções executivas que os indivíduos com depressão leve. Assim, o declínio cognitivo na depressão seria proporcional ao aumento da gravidade dos sintomas depressivos. Estes resultados corroboram os estudos neuroanatomicos da depressão, que relacionam as perdas de volume dos lobos frontal e temporal ao aumento da gravidade da depressão (Elderkin-Thompson et. al., 2003).

O comprometimento cognitivo na depressão relaciona-se também ao curso patológico, podendo atingir níveis diferentes num episódio agudo, na fase crônica, após a remissão ou em quadro resistente a tratamento. Uma metanálise com 994 pacientes com TDM, apontou que no primeiro episódio depressivo já foram encontrados comprometimentos cognitivos importantes. E mesmo após a remissão deste primeiro episódio, quando comparado a indivíduos saudáveis, aqueles que enfrentaram um primeiro episódio depressivo apesar de uma pequena melhora em velocidade de processamento, aprendizagem, memória, flexibilidade e QI, tiveram danos persistentes em inibição e fluência verbal (Ahern & Semkovska, 2016).

Investigando o impacto destes déficits no funcionamento social e laboral do indivíduo, a neuropsicologia têm se debruçado sobre as queixas e demandas cognitivas, preocupando-se em relacionar os achados neuropsicológicos para melhor entendimento e prognóstico do TDM. Dentre as habilidades cognitivas que sofrem alterações no TDM, estão as funções executivas, habilidades indispensáveis para o desempenho de atividades de vida diária, logo, o interesse em compreender e reabilitar déficits nestas funções é essencial para garantia da qualidade de vida dos indivíduos depressivos (Galioto, et. al., 2016).

Com o aumento da incidência de depressão no mundo, estudiosos tem se interessado em buscar novos tratamentos para este transtorno mental. Uma nova geração de antidepressivos tem sido investigada após a descoberta da relevância dos agentes glutamatérgicos na depressão. Dentre estes, a Cetamina, antagonista de receptores NMDA, vem se destacando por seu rápido efeito antidepressivo. Esta substância aumenta a neurotrofina no cérebro e estas alterações moleculares levam ao aumento da plasticidade no cortex prefrontal e hipocampo, contribuindo para mudanças comportamentais. Apesar dos resultados promissores da Cetamina, seus efeitos neuropsicológicos ainda são pouco conhecidos. Este estudo, por sua vez, se propõe a compreender os riscos e efeitos da cetamina para as funções executivas de indivíduos com depressão resistente, por entender que tal conhecimento é essencial para composição de práticas clínicas voltadas ao cuidado do paciente em sua integralidade, promovendo adaptação e reabilitação de competências cognitivas.

### **Estrutura da Dissertação**

Esta dissertação está dividida em sessões. Primeiramente é apresentado ao leitor dados epidemiológicos, sintomatologia, subtipos e tratamentos comuns à Depressão. Aspectos neurofuncionais do transtorno e seus correlatos, também são apresentados de forma breve.

Em seguida nos aprofundamos no marco teórico-conceitual das funções executivas, primeiramente através do levantamento histórico dos modelos explicativos existentes e logo após uma explanação do modelo teórico utilizado na construção deste estudo. Considerações acerca da neurobiologia das funções executivas são exploradas, antes de darmos início à apresentação de achados que relacionam estas com o Transtorno Depressivo Maior.

O uso da cetamina como possível tratamento para a Depressão e seus efeitos neuropsicológicos investigados até o presente intitula a terceira sessão. Nesta é apresentada a história do uso desta substância, seus correlatos neurofuncionais e justificativas para sua escolha.

Os objetivos, hipóteses e método do estudo, são apresentados antes de darmos início a leitura dos artigos produzidos à partir destes. Uma síntese dos artigos desenvolvidos para esta dissertação está apresentada na Tabela 1.

O primeiro artigo é uma revisão sistemática de literatura que teve por objetivo descrever achados de estudos clínicos sobre o efeito da cetamina, administrada em doses subanestésicas no desempenho das funções executivas em pacientes diagnosticados com depressão resistente.

O segundo artigo apresenta dados empíricos da pesquisa, e teve por objetivo investigar os possíveis efeitos da infusão de cetamina (0,5mg/kg) no desempenho executivo de um grupo de pacientes com depressão resistente. Outro objetivo foi de investigar como o desempenho das funções executivas poderia influenciar na resposta ao tratamento.

Este trabalho se sustenta em prerrogativas acadêmicas e no potencial de subsidiar intervenções voltadas a indivíduos com Depressão, principalmente em quadro resistente a tratamento ao investigar os efeitos potenciais de tratamento com novas substâncias. O interesse especial em verificar os efeitos neuropsicológicos é importante tanto para aumentar o conhecimento sobre o tratamento, como oferecer aos pacientes informações e possíveis recursos para enfrentamento do TDM. Sinto-me honrada em poder oferecer com este estudo alguma contribuição favorável ao conhecimento na área da neuropsicologia do TDM. Espero que a leitura deste material seja tão interessante quanto a produção e esforços realizados para escrevê-lo.

Tabela 1. Síntese dos artigos desenvolvidos na dissertação.

<b>Revisão Sistemática de Literatura</b>
--

<b>Efeitos da Cetamina em dose subanestésica no funcionamento executivo de pacientes com Depressão Resistente a Tratamento: Uma revisão sistemática de literatura.<sup>1</sup></b>			
Prospero number: CRD42017076592			
<b>Objetivo</b>	<b>Método</b>	<b>Descritores</b>	
Descrever achados de estudos clínicos sobre o efeito da cetamina, administrada em doses subanestésicas no desempenho das funções executivas em pacientes diagnosticados com depressão resistente.	Revisão sistemática de literatura de acordo com a estratégia de busca b Cochrane.	“depressão resistente a tratamento”, “cetamina” e “efeitos neurocognitivos”.	
<b>Estudo Empírico</b>			
<b>Funções Executivas de indivíduos com Depressão Resistente a Tratamento: Estudo comparativo dos efeitos neuropsicológicos do uso da Cetamina.<sup>2</sup></b>			
<b>Objetivo</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Instrumentos</b>	<b>Método</b>
Investigar os possíveis efeitos da infusão de Cetamina (0,5mg/kg) no desempenho executivo de pacientes com depressão resistente.	Controle inibitório	Five Digit Test	Ensaio clínico randomizado, longitudinal e prospectivo. Desenho pré/pós infusão, com pacientes adultos diagnosticados com depressão resistente.
	Flexibilidade cognitiva	Five Digit Test	
	Memória Operacional Verbal	Dígitos e Cubos de Corsi	
	Memória Operacional Visuoespacial	Dígitos e Cubos de Corsi	
<sup>1</sup> Artigo submetido à revista Ciência e Saúde Coletiva.			
<sup>2</sup> Artigo submetido à revista Articles of Clinical Neuropsychology.			

## INTRODUÇÃO

Existe um crescente interesse em compreender como as funções executivas estão associadas ao entendimento das doenças psiquiátricas, dentre elas a Depressão. A conceituação de funções executivas está longe de ser uma proposta consensual. Porém os estudos apontam que as teorias existentes acerca do funcionamento executivo concordam que estas são essenciais à capacidade de gerenciar pensamentos e emoções, e adaptar comportamentos de acordo com seus objetivos (Goldstein et al, 2014). A compreensão sobre a relação entre as funções executivas e a depressão, é importante para melhorar o manejo clínico destes pacientes, visto que déficits executivos podem dificultar sua adaptação social, laboral ou familiar.

Logo será apresentada a seguir uma revisão do marco teórico das funções executivas, aspectos neurobiológicos e neurofuncionais das mesmas, bem como efeitos da Depressão sobre o funcionamento executivo. Estas sessões estão longe de oferecer uma exploração exaustiva sobre o tema, mas inclui questões teóricas e aplicadas relevantes para o entendimento do objetivo deste estudo.

### **Funções executivas**

Funções executivas (FE) são processos cognitivos superiores que possibilitam ao indivíduo desenvolver habilidades essenciais para se adequar às exigências do meio, como planejamento, resolução de problemas, tomada de decisões e comportamento direcionado a metas (Santos, 2004). De forma mais ampla, as FE é o sistema cognitivo responsável pelo controle voluntário de operações mentais, ou seja, um controle consciente do pensamento, comportamento e afetividade (Miyake et al., 2000) As FE possibilitam através do gerenciamento da cognição, que o indivíduo comporte-se de maneira mais adaptada em contextos novos e complexos (Malloy-Diniz et al., 2018).

Historicamente, o estudo das FE confundiu-se com o estudo das lesões nas áreas frontais do cérebro, e por muitos anos acreditou-se que as FE estavam anatomicamente restritas à região frontal, cujos danos resultariam em síndromes disexecutivas (Stuss, 2012). Porém, evidências sugerem que as FE envolvem diferentes processos cognitivos, relacionados a diferentes regiões encefálicas (Malloy-Diniz et al., 2018).

As primeiras explicações sobre as FE ocorreram no Século XIX (Estévez-González, Garcia-Sánchez, & Barraquer-Boras, 2000), um caso clássico que marcou as descobertas nesta área foi o de Phineas Gage, um jovem de 25 anos que teve seu crânio atravessado por uma barra

de ferro após atingir acidentalmente explosivos durante a construção de uma ferrovia nos Estados Unidos. Apesar de ter sobrevivido, Gage sofreu uma extensa lesão no lobo frontal e como consequência passou a apresentar comportamentos socialmente inadequados, irritabilidade, dificuldades em planejar e executar ações, bem como em regular ou inibir impulsos. (Andrade, Santos e Bueno, 2004). Tais descrições tornaram-se comuns na literatura, ressaltando a importância das FEs no desempenho cognitivo, emocional e social dos indivíduos (Brickner, 1934; Hebb, 1939; Eslinger & Damásio, 1985; Malloy, Bihrlé, Duffy & Cimino, 1993).

Muitas contribuições também foram possibilitadas pelos estudos das lesões cerebrais em soldados durante a Segunda Guerra Mundial. Buscavam-se correlações entre os achados neuroanatômicos e prejuízos cognitivos, em especial naqueles que apresentavam lesões frontais (Kubu, 2016). A avaliação neuropsicológica das funções executivas foi ganhando cada vez mais respaldo científico, e o termo foi publicado pela primeira vez em 1968, por Alexander Luria (Karpov, Luria & Yarbuss, 1968). Luria propôs um modelo funcional composto por três unidades: a primeira associada às funções subcorticais, seria responsável por regular funções fisiológicas básicas, como batimentos cardíacos, vigília e tônus; a segunda, associada às regiões parietal, temporal e occipital, seria responsável pelas informações visuais, auditivas e táteis; a terceira unidade, por sua vez, estaria associada aos lobos frontais e exerceria funções mais complexas, como programar e monitorar atividades mentais através de planejamento das ações, controle de impulsos e regulação do comportamento intencional (Gazzaniga, Irvy & Mangun, 1998; Luria, 1981) Essas unidades compunham um complexo sistema encefálico mediado por regiões integradas e hierarquicamente funcionais, resultando em comportamentos e processos mentais (Luria, 1981).

Essa compreensão dos processos executivos como unidade funcional hierárquica foi um marco para a neuropsicologia contemporânea. Assim como Luria, autores como Baddeley e Hitch (1974), Norman e Shallice (1986) também defendiam um Modelo de Construto Único, que respeitadas suas particularidades, destacavam o lobo frontal como a sede das FE, esta região encefálica seria responsável por coordenar o trabalho de outras áreas (Kluweschia von, Viola & Grassi-Oliveira, 2012).

Por outro lado, estudos baseados em modelagem por equação estrutural e análises fatoriais indicaram que as FE não são um processo cognitivo único, mas um construto múltiplo que abrange diversas habilidades cognitivas interrelacionadas (Anderson, Anderson & Jacobs, 2010). Tais estudos defendem o que conhecemos como Modelo de Processos Múltiplos, uma

proposta de compreensão das FE como processo hierárquico, sequencial e paralelo (Malloy-Diniz et al., 2014).

Seguindo o Modelo de Processos Múltiplos, Miyake e colaboradores (2000), através de análise fatorial confirmatória em um estudo conduzido com universitários, concluíram que o sistema executivo seria composto por três componentes dos quais dependeriam todas as demais competências executivas: 1) *Shifting* – habilidade de alternar entre tarefas; 2) *Updating* – monitoramento e manutenção da informação; e 3) *Inhibition* – inibição de respostas prepotentes. Em estudo mais recente, Miyake e Friedman (2012) sugeriram que estes três componentes apesar de relativamente correlacionados, possuem independência, ou seja, apesar de resultarem da combinação de um fator comum aos três, chamado fator geral das FEs, existe um fator específico a cada função, que contribuem para o desempenho em tarefas diversas.

Algum tempo depois, Muriel Lezak sistematiza as FE em quatro grandes domínios: 1) Volição que se refere à intenção, motivação e autoconsciência em comportamentos intencionais; 2) Planejamento, como a capacidade de organizar ações para alcançar uma meta ou solucionar um problema; 3) Ação intencional, que diz respeito a executar o que foi planejado, mantendo ou modificando comportamentos caso necessário; e 4) Desempenho efetivo, que se refere a capacidade de automonitoramento e autorregulação do comportamento (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012).

Em 2013, Diamond apresentou um modelo teórico unificador para as FEs, reiterando a classificação apresentada por Miyake e colaboradores (2003), a autora propôs uma organização piramidal para as FE (ver Figura 1). As FE seriam compostas, segundo este modelo, por três componentes básicos: 1) Controle Inibitório (CI); 2) Memória Operacional (MO); e 3) Flexibilidade Cognitiva (FC); Tais funções nucleares serviram de base para o desenvolvimento de FE de ordem superior.

A capacidade de alternar entre as tarefas, FC, surge a partir da interação entre a habilidade de monitoramento e manutenção da informação, MO, e a inibição de respostas prepotentes, CI (ver Figura 2). Se for necessário mudar a perspectiva para resolver um problema, a perspectiva anterior deve ser inibida e uma nova abordagem ao problema ativada, para que isto ocorra deve haver interação entre os três componentes executivos, possibilitando funções complexas, tais como resolução de problemas, planejamento, comportamento orientado a metas, raciocínio e outras habilidades essenciais ao desenvolvimento cognitivo, social e psicológico (Dias et. al., 2015).

Essa organização do sistema executivo proposto por Diamond é bastante utilizada em estudos sobre as FE, pois não exclui as habilidades executivas propostas por outros autores, mas as explica através de três funções nucleares, das quais dependem todas as demais competências executivas (Miyake et. al., 2000; Diamond, 2013).

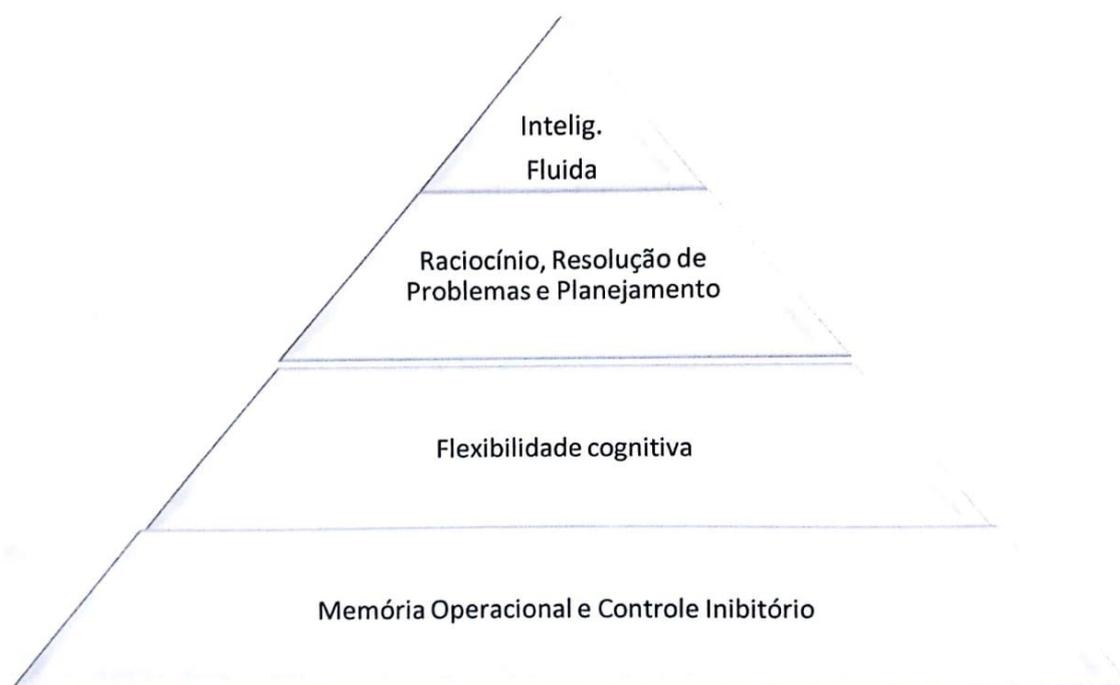


Figura 1. Organização piramidal das funções executivas. Traduzido e adaptado de Diamond (2013).

O CI envolve a capacidade de controlar a atenção, inibir interferências internas (pensamentos, emoções, hábitos) ou externas (tentações, provocações) e a partir disto agir de forma apropriada (Diamond, 2013). Este domínio permite lidar com o adiamento da gratificação, bem como escolher ignorar determinados estímulos e atender a outros, selecionando os alvos de atenção. Para tal o indivíduo deve ser capaz de suprimir representações mentais prepotentes, como pensamentos ou memórias indesejadas. Tal capacidade é suporte essencial para o bom desempenho da MO (Magalhães, 2013).

O CI atua como um mecanismo de autocontrole, sendo neste caso a inibição no nível comportamental, ou seja, a habilidade de evitar ações baseadas apenas em impulsos ou respostas condicionadas, possibilitando escolhas mais eficazes. Outro conceito derivado do CI é a autoregulação – capacidade de controlar os níveis emocionais, motivacionais e de excitação de forma adequada socialmente e proporcional aos estímulos aos quais o indivíduo é exposto. Diamond (2013) considera que existe uma diferença de enfoque nos estudos que se propõe a

estudar a autoregulação com foco nas emoções e com foco nas FE, estes últimos se dedicariam mais ao estudo do pensamento, atenção e comportamento.

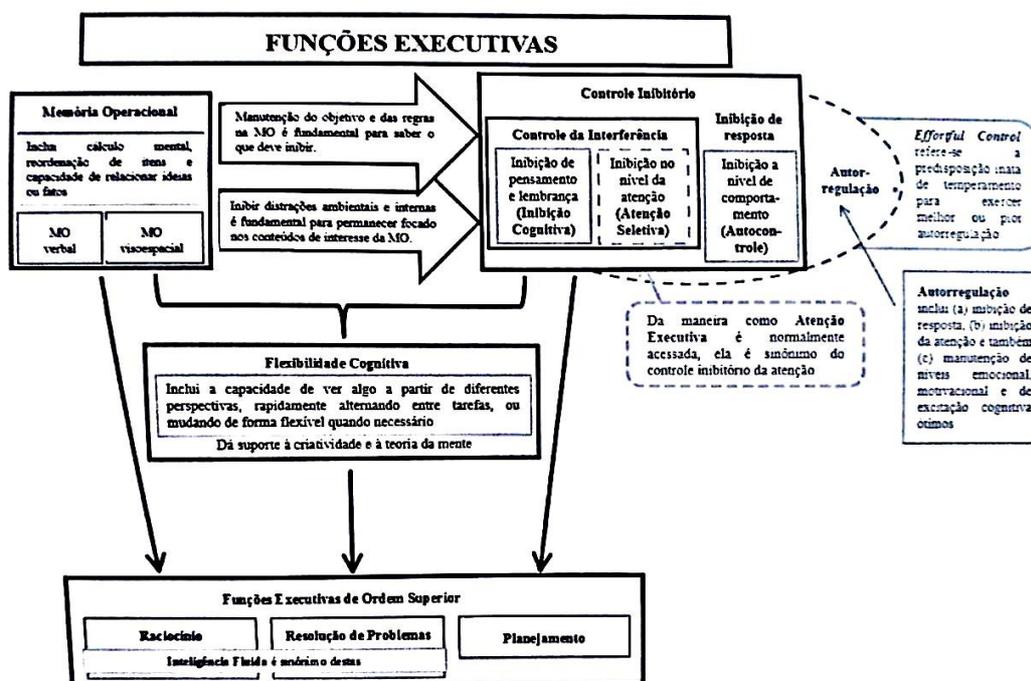


Figura 2. Modelo das funções executivas e termos relacionados, traduzido e adaptado de Diamond, 2013 (Gomes, 2016).

O desenvolvimento do CI inicia-se já nos primeiros anos de vida, aos 12 meses o bebê já é capaz de inibir respostas motoras simples, como cessar um comportamento quando repreendido por um adulto (Anderson, 2002). O tempo de inibição do comportamento bem como a capacidade de bloquear respostas preponderantes é um ganho alcançado gradativamente pela criança, atingindo um nível maturacional adequado por volta dos 6 anos de idade (Diamond, 2013). Um estudo acompanhou durante 32 anos crianças entre 3 e 11 anos, e os resultados demonstraram que menor CI estava relacionado a maior índice de criminalidade na vida adulta, piores salários, bem como maior número de adoecimentos (Moffitt et.al., 2011).

No TDM, o controle inibitório parece estar implicado em dificuldades para redirecionar o foco atencional, desengajar-se de material com conteúdos emocionais negativos, aumento de elaboração de conteúdo depressivo e ruminação mental (Magalhães, 2013). Regulação emocional exige bom funcionamento da função inibitória, envolvendo manutenção de níveis ideais de atenção e motivação (Hamdan e Pereira, 2008).

O segundo domínio nuclear das FE elencado por Diamond (2013) é a MO. Esta tem seu funcionamento intimamente atrelado ao CI. Para que o indivíduo seja capaz de inibir determinadas respostas, é necessário um suporte eficiente da MO, que é a capacidade de sustentar temporariamente informações na memória de curto-prazo e manipula-las (Baddeley, 2011). A MO permite que o indivíduo tenha em mente informações necessárias para realizar a tarefa, mesmo que estas não estejam mais presentes, e é relevante para o desempenho de tarefas que demandem tempo para fazer sentido, como leitura, escrita, compreensão verbal, cálculos mentais, planejamento e tomada de decisão (Diamond, 2013).

Em 1974, Baddeley e Hitch propuseram um sistema múltiplo de memória, a que chamaram Memória de Trabalho ou Memória Operacional. Segundo o modelo multicomponente desenvolvido por estes teóricos, esta FE é organizada pelo executivo central, responsável por integrar e coordenar as informações recebidas pela alça fonológica, no caso da Memória de Trabalho Verbal, ou pelo esboço visuo-espacial, para Memória de Trabalho Não Verbal (Baddeley, 2011). Ou seja, a base da MO é o conteúdo da informação, que pode ser verbal ou visuo-espacial (Diamond, 2013).

O executivo central tem por principal objetivo coordenar o armazenamento e processamento da informação, controlar os processos de atenção e inibição necessários para decidir a melhor operação ou estratégia para a tarefa, além de garantir a ativação e recuperação de informações advindas de sistemas cognitivos subjacentes e a memória de longo prazo (Dias, et al., 2015). A alça fonológica, é responsável por manter informações verbalmente codificadas, geralmente é necessária reverberação para que estas se mantenham por um tempo na memória operacional, este componente contribui para processos linguísticos, decodificação e aprendizagem de novas palavras. O esboço visuoespacial, por sua vez, armazena informações visuais, espaciais e cinésticas, e é de grande importância em tarefas de sequenciamento de posições, aritmética, leitura e localização espacial (Baddeley, 2011). Haveria ainda um quarto componente, nomeado por buffer episódico que funciona como um sistema integrador das informações verbais e/ou visuo-espaciais e da memória de longo prazo (Baddeley, 2011).

A MO garante que atividades cotidianas como armazenar um número de telefone enquanto busca seu celular para registrá-lo, bem como contabilizar rapidamente qual produto tem melhor custo-benefício enquanto faz compras no mercado, armazenar informações lidas até aqui para auxiliar na compreensão do que você está lendo nesse momento, dentre outras situações rotineiras. A integridade desta FE afeta a funcionalidade do indivíduo durante todo o

ciclo de vida, alcançando seu pico desenvolvimental no início da adolescência e diminuindo significativamente durante a velhice (Nardi, Vieira, Oliveira, 2013).

Tal como no CI, a maturidade da MO tem desenvolvimento prologado, iniciando-se por volta dos 9 a 12 anos de idade, quando a criança adquire maior velocidade de processamento, tendo competência para lidar com um maior número de informações de maneira rápida e automática, e estendendo-se até o início da vida adulta. Da mesma forma, esta habilidade sofre declínio com o envelhecimento (Dias et. al., 2015). Disfunção na memória operacional é associada a Transtornos de aprendizagem na infância, por esta ser uma das funções essenciais para aquisição de conhecimento escolar (Kubu, et. al., 2016). Também atua como fator de risco para quadros demenciais, e depressão em idosos, mesmo após a remissão dos sintomas (Delaloye et al., 2010).

Os estudos de Sair et. al (2006) e Elderkin-Thompson et al. (2003) concluíram que o componente executivo central do modelo de Baddeley foi a FE mais prejudicada pelos efeitos do TDM em idosos. Além desses autores, Nebes et al. (2001, 2003) investigaram o desempenho de idosos deprimidos em tarefas-duplas (duas tarefas cognitivas distintas realizadas simultaneamente) e evidenciam que estes tiveram prejuízo maior na tarefa visuomotora em prol da manutenção do desempenho na tarefa verbal. Os autores atribuíram esse resultado a uma dificuldade de coordenação e seleção do executivo central nestes pacientes.

A flexibilidade cognitiva (FC), terceiro domínio nuclear das FE, compreende a habilidade de alternar entre perspectivas, ajustar ideias ou comportamentos às demandas do meio, seguir novas regras ou mudar prioridades. A FC permite que o indivíduo identifique erros e busque melhores oportunidades com fim de alcançar os resultados esperados quando o ambiente exige mudanças (Diamond, 2013). Esta função está intimamente associada à memória operacional e ao controle inibitório, pois é necessário inibir a forma “rígida” de pensar, e trazer à memória novas soluções, para então decidir pela mudança. Outras competências estão intimamente associadas a esta função, como a fluência verbal, categorização e aprendizagem (Anderson, 2002).

O desenvolvimento da FC ocorre durante toda infância. Por exemplo, uma criança com 3 anos de idade, provavelmente teria um bom desempenho se lhe fosse solicitado a separar os brinquedos por cores, mas se depois disso lhe fosse solicitado organizar por forma, ela não conseguiria, pois sua capacidade de inibir a primeira regra “agrupar por cor” é reduzida e ela tem dificuldade em alterar o foco da atenção. Neste caso, existe uma rigidez cognitiva que

impede que ela mude a forma de pensar sobre os estímulos (Lopes, et. al., 2013). Porém, entre 7 e 9 anos elas já conseguem mudar a perspectiva, a agir de acordo com a nova regra. Crianças com 10 anos já possuem capacidade similar a de um adulto (Diamond, 2013).

Estudos apontam que no TDM a flexibilidade cognitiva pode ser o maior responsável pela degradação de outras funções, como memória verbal e visual, estando diretamente associada à gravidade da Depressão e a idade do indivíduo (Elderkin-Thompson et al., 2003; Ávila e Bottino, 2008). Segundo Magalhães (2013) essa habilidade tem declínio com o avançar da idade, nesse sentido, durante a velhice existe uma tendência ao enrijecimento cognitivo. Crianças mais velhas e adultos jovens possuem melhor flexibilidade cognitiva, o que não é esperado em crianças mais novas e adultos mais velhos, onde o recrutamento desta função executiva costuma ser mais reativo.

Para além das três funções nucleares, Diamond (2013) inclui em seu modelo de FE, funções superiores, tais quais, planejamento, tomada de decisão, raciocínio e resolução de problemas. Estas duas últimas juntas correspondem ao conceito de inteligência flúida, que permite ao indivíduo integrar informações mentais previamente separadas, através do pensamento dedutivo ou indutivo. As funções superiores por sua vez apresentam maior dificuldade de mensuração em pesquisa, exige maior número de instrumentos validados e maior tempo de avaliação. Desta forma, as avaliações neuropsicológicas realizadas para este estudo mensuraram as funções nucleares, flexibilidade cognitiva, memória operacional e controle inibitório, visto que estas funcionam como um “guarda-chuva” que dá suporte cognitivo para as funções superiores.

Esta diversidade e abrangência do modelo de Diamond justifica seu amplo uso em pesquisas sobre FE, pois sua proposta parece dar conta de explicar a variabilidade do funcionamento executivo. Diante da complexidade envolvida nos estudos sobre o tema, o modelo escolhido abarca as dimensões cognitivas, comportamentais e emocionais das FE.

## **1.2 Neurobiologia das Funções Executivas**

Desde o século XIX processos cognitivos complexos como as FE, estão historicamente relacionados ao córtex pré-frontal (CPF). Porém, sabe-se hoje que o córtex pré-frontal, localizado na porção anterior do lobo frontal, está conectado a diferentes circuitos neurais,

corticais e subcorticais. Compondo assim uma rede integrada de recrutamento de processos e funções, dentre elas as FE (Malloy-Diniz et al., 2016). O córtex pré-frontal, atuaria como um maestro, que coordena através de suas inúmeras interconexões, outros sistemas neurais importantes na rede de controle executiva (Gazzaniga et. al, 2006). Logo, lesões ou disfunções em quaisquer áreas interconectadas ao córtex pré-frontal podem originar falhas nas FEs (Jurado & Roselli, 2007).

Destaca-se no substrato neuroanatomofisiológico das FE, os seguintes circuitos frontoestriatais: 1) circuito pré-frontal dorsolateral; 2) circuito cíngulo anterior; e 3) circuito pré-frontal ventromedial ou orbitofrontal. Apesar de anatomicamente independentes, estas regiões estão interconectadas e comprometimentos nestes circuitos podem ser observados em diversas patologias neurodesenvolvimentais (Eisenberg & Berman, 2010).

O córtex pré-frontal dorsolateral está principalmente implicado no processo de memória operacional, planejamento, categorização, inibição, fluência, tomada de decisão, abstração e flexibilidade cognitiva (Gazzaniga et. al, 2006; Lent, 2001; Bradshaw, 2001; Malloy-Diniz et al, 2014). Este circuito tem origem no córtex pré-frontal dorsolateral e projeta-se até a região dorsolateral do núcleo caudado. Comunica-se principalmente com o córtex parietal e regiões dorsolaterais do globo pálido e substância nigra (Lent, 2001).

Na porção do cíngulo anterior, é suportado o sistema atencional executivo, que permite o monitoramento da tarefa pelas demais regiões encefálicas. Com origem no cíngulo anterior, este circuito projeta-se para o *nucleus accumbens* e tubérculo olfatório, abrange também a porção rostral do globo pálido e dorsomedial dos núcleos talâmicos (Gazzaniga et. al, 2006; Lent, 2001; Malloy-Diniz et al, 2014). Este circuito recebe informações do córtex de associação paralímbico, caudado ventromedial e putâmen (Bradshaw, 2001; Malloy-Diniz et al, 2018). Este circuito também é requisitado em habilidades que envolvam motivação, controle executivo da atenção e seleção e controle de respostas (Malloy-Diniz et al, 2018).

Por fim, o córtex pré-frontal ventromedial ou orbitofrontal, está envolvido principalmente no processamento do comportamento social e emoções (Gazzaniga et. al, 2006). Este circuito inicia-se no córtex pré-frontal ventrolateral e projeta-se para o núcleo caudado, comunica-se com o tronco encefálico e áreas corticais de associação auditiva e visual, além do globo pálido, substância negra reticulada e núcleos talâmicos (Bradshaw, 2001; Malloy-Diniz et al, 2018). Conexões entre regiões encefálicas importantes para o comportamento cognitivo e

social estão presentes nesse circuito, como amígdala, ínsula, hipotálamo, córtex polar temporal e tronco cerebral (Bradshaw, 2001; Malloy-Diniz et al, 2014). Comprometimentos nesta região podem prejudicar respostas emocionais e autonômicas, aprendizagem estímulo-resposta, automonitoramento, auternância e controle inibitório (Malloy-Diniz et al, 2014).

Do ponto de vista maturacional, o córtex pré-frontal é a estrutura encefálica mais tardiamente amadurecida, e tal característica encontra alta correspondência com o curso de desenvolvimento das FE. Mudanças no padrão de funcionamento, incluindo alterações no padrão de atividade neuronal, como maior fluxo eletrofisiológico em regiões frontais, são observadas com a progressão da idade (Dawson & Guare, 2010).

O desenvolvimento das FE se dá de maneiras diferentes ao longo do ciclo de vida. Na infância, o córtex pré-frontal ainda é predominantemente imaturo, e por isso o ambiente tem grande influencia sobre o aprendizado e a prática da criança (Tsujimoto, 2008). Nesta etapa do desenvolvimento, os fatores ambientais atuam como maiores preditores da depressão na fase adulta, enquanto na adolescência, quando o córtex pré-frontal está mais amadurecido, os fatores genéticos exercem maior influencia sobre o desenvolvimento deste transtorno (Simpson, Balwin, Jackson & Burns, 1999).

Estudos tem contribuído para o entendimento das alterações neurofuncionais presentes na depressão. Com a ajuda de técnicas de neuroimagem, foi identificada diminuição do fluxo sanguíneo e do metabolismo de glicose em estruturas corticais e límbicas do córtex pré-frontal dos indivíduos com depressão, o que pode está relacionado à diminuição do volume do lobo frontal nestes pacientes (Drevets, Bogers & Raichle, 2002). Alterações também são encontradas nos gânglios da base e tálamo (Marchand, Dilda & Jesen, 2005), bem como aumento da substancia branca e área periventricular e diminuição do volume de outros componentes importantes, como caudado, putâmen e cerebelo (Soares & Mann, 1997).

### **1.3 Funções Executivas e Depressão**

O transtorno depressivo se caracteriza por alterações do humor, desinteresse, fadiga, irritabilidade, manifestações somáticas e alterações cognitivas, as variações deste transtorno baseiam-se na frequência, intensidade e etiologia (APA, 2014). O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é caracterizado por episódios recorrentes dos sintomas descritos acima, com duração de pelo menos duas semanas (APA, 2014).

Impactos cognitivos vem sendo amplamente estudados como aspecto relevante da sintomatologia do TDM. Dentre os prejuízos cognitivos presentes no curso patológico da Depressão estão alterações da memória, atenção, resolução de problemas, velocidade de processamento, e funções executivas. Porém estudos tem destacado as alterações das FE pelo complexidade e relevância destas para o funcionamento do indivíduo (Morimoto et al., 2012; Nolen-Hoeksema & Watkins 2011; Skye & Mathias, 2010).

Snyder (2014) realizou uma metanálise com 113 estudos com pacientes depressivos que utilizaram ao menos um instrumento de avaliação neuropsicológica para FE, e seu resultado apontou amplo comprometimento em múltiplos aspectos das FE, além de propor que estas traziam implicações diretas para o tratamento do TDM. Numa revisão do seu Modelo Transdiagnóstico Psicopatológico, Nolen-Hoeksema e Watkins (2011), propõem que os déficits de FE podem ser fenótipos intermediários transdiagnósticos ou fatores de risco para transtornos emocionais, comportamentais e psicóticos, dentre eles o TDM.

Historicamente, alguns modelos se propõe a explicar a variabilidade na taxa de resposta ao tratamento do TDM, dentre eles o modelo da Disfunção Executiva da Depressão (DED) prevê que pacientes deprimidos exibem déficits nas FE, e isto afeta diretamente sua probabilidade de responder positivamente ao tratamento (Alexopoulos, 2001; Skye & Mathias, 2010). Esse modelo baseia-se na premissa que o cérebro do paciente depressivo apresenta anormalidades estruturais e/ou funcionais nos circuitos frontais límbico e estriado, regiões críticas para regulação do humor e FE (Alexopoulos, 2001; Tekin & Cummings, 2002). Os mecanismos patológicos descritos no modelo DED estão alinhados aos conceitos apresentados pelo Modelo de Depressão Vascular, que sugere um dano vascular nos circuitos pré-frontais como geradores do transtorno depressivo, corroborado em casos de depressão pós-AVC (Alexopoulos et al. 2002; Robinson et al, 1984). Outra teoria base do DED, foi o proposta por Mayberg (1997), este atribuiu ao córtex cingulado anterior rostral grande importância na mediação da resposta depressiva.

O modelo DED sugere que déficits nas FE em pacientes depressivos podem atuar como marcador subjacente à resposta terapêutica, logo, o desempenho em testes neuropsicológicos sensíveis aos processos executivos nestes indivíduos está diminuído, e tal dado auxiliaria no prognóstico do tratamento (Alexopoulos et al., 2002).

Existem também evidências que os déficits executivos na depressão podem ser moderados por fatores clínicos. Correlações significativas entre a gravidade da depressão e o desempenho das funções executivas e velocidade de processamento, foi encontrado após

metanálise com 69 estudos (McDermott & Ebmeier, 2009). Outro fator clínico importante diz respeito à idade do paciente, alguns estudos apontam que déficits executivos podem ser mais acentuados em pacientes idosos, quando comparados a depressivos mais jovens (Ekman et. al., 2013; Nakano et al, 2008; Porter et al, 2007).

A consideração de tais fatores é importante para se pensar nas intervenções possíveis para os paciente com TDM. O funcionamento cognitivo prejudicado afeta o desempenho academico e profissional, bem como pode trazer prejuízos sociais e familiares ao indivíduo (Hammar & Ardal, 2009). Além disso, as FE auxiliam na regulação emocional, pacientes com TDM apresentam prejuízo na inibição da atenção aos estímulos emocionais negativos e podem ter dificuldade em impedir rulminações intrusivas de conteúdos negativos (Joormann, 2010). Baixo limiar para frustração, sentimentos de impotência e baixa autoestima são mais propensos a ocorrer em indivíduos com déficit executivo, e isto pode contribuir para o aumento de recaídas ou manutenção de episódios depressivos (Hammar & Ardal, 2009). Outro fator contribuinte para este quadro diz respeito à regulação das expectativas do paciente em relação ao tratamento e a possíveis etapas do curso psicopatológico da Depressão. É importante que o paciente esteja consciente dos seus possíveis déficits executivos, e como estes podem afetar sua vida diária. Em quadros de remissão dos sintomas depressivos, por exemplo, é comum que os pacientes e cuidadores tenham a expectativa de voltar ao funcionamento pré-morbido. Porém se não houver uma intervenção que vise a reabilitação das funções cognitivas afetadas, este funcionamento pode se tornar utópico e gerar no indivíduo grande frustração, aumentando suas chances de recaída.

A avaliação das FE pode ser útil no desenvolvimento de metas terapêuticas adaptadas a cada paciente. Treinamento cognitivo e reabilitação neuropsicológica poderiam auxiliar na melhoria da qualidade de vida, bem como auxiliar em melhor resposta ao tratamento com antidepressivos (Snyder, 2014; Skye & Mathias, 2010). Devido ao importante papel que os neurotransmissores desempenham na regulação das FE, estas podem afetar a expressão fenotípica do transtorno depressivo (Skye & Mathias, 2010). Dentre estas alterações há evidencias de que o cérebro depressivo apresenta hipoatividade pré-frontal e esta pode estar relacionada a níveis reduzidos do neurotransmissor excitatório, o glutamato (Yuksel & Ongur, 2010).

Atualmente deficiências nos neurotransmissores, em especial a serotonina e norepinefrina, são uma explicação clássica para depressão (Skye & Mathias, 2010). A partir disto os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) são recomendados como

antidepressivos de primeira linha, porém o que tem se observado é que estes, assim como os antidepressivos tricíclicos, tem eficácia limitada para pacientes com disfunção executiva (Dunkin et al., 2000; Alexopoulos et al., 2002; Sneed et al., 2008; Skye & Mathias. 2010).

Este retardo na eficácia dos antidepressivos mais comumente utilizados é especialmente perigoso, pois está associado a comportamentos de alto risco em pacientes depressivos (Martinowich, Jimenez, Zarate & Manji, 2013). Outra dificuldade importante diz respeito ao alto custo do tratamento para depressão (Ekman et. al., 2013), estudos mostram que cerca de 50% dos pacientes não apresentam resposta ao primeiro tratamento com medicação antidepressiva, e até 46% evoluem para um quadro classificado como Depressão Resistente a Tratamento (DRT) por não apresentarem melhora significativa mesmo após sucessivos ensaios terapêuticos (Thase, 2004; Lepine, et. al., 2012). Indivíduos com prejuízos nas FE têm cerca de duas vezes menos chance de atingir remissão dos sintomas depressivos, o que os colocam em um grupo de risco para o desenvolvimento de DRT (Morimoto et al., 2012).

Atualmente são empiricamente suportadas as seguintes opções para DRT: (1) comutar para um antidepressivo alternativo, (2) combinar antidepressivos de classes farmacológicas distintas, (3) utilizar psicoterapias com embasamento científico para tratamento antidepressivo e, (4) aumento com uma medicação alternativa (lítio, T3 [tri-iodotironina], psicoestimulante, antipsicótico atípico, etc.) (Shelton, 2010). Porém, mesmo estas estratégias têm limitações em sua eficácia.

Baixas taxas de remissão, efeitos colaterais abundantes e tempo de início da resposta terapêutica adiado, geralmente de 2 a 10 semanas, são algumas limitações dos tratamentos disponíveis para Depressão (Machado-Vieira, Salvadore, Luckenbaugh, Manji & Zarate, 2008). A exemplo da combinação de fluoxetina e olanzapina, além do efeito nem sempre ser o esperado, perturbações metabólicas e ganho de peso são efeitos colaterais esperados (Sarin & Porto, 2009). A terapia eletroconvulsiva (ECT), por sua vez, apesar de ser um tratamento empiricamente embasado, tem uso restrito, pois exige anestesia geral e efeitos cognitivos adversos (Sackeim HA, Prudic J, Fuller, 2007). Outros tratamentos não farmacológicos para DRT são, estimulação do nervo vago (ENV) e estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS). Estes, porém, possui dificultadores como a necessidade de implantação cirúrgica, no caso da ENV, e baixa eficácia em casos mais resistentes, como na rTMS (Sackein, Brannan & Rush, 2007; Lisanby et al., 2009; George et al., 2010). Mesmo que haja melhora dos sintomas depressivos, no caso de déficits nas FE, se não houver uma intervenção neuropsicológica as chances de recaídas são aumentadas (Kiosses et al., 2001).

Estes dados apontam para a necessidade e urgência em se buscar novos tratamentos para Depressão, com menor incidência de efeitos colaterais e menor tempo de ação. Diante deste quadro, estudos têm revelado resultados promissores no uso da Cetamina, uma substância com efeitos anestésicos que age no sistema glutamatérgico e atua como importante estimulador do sistema nervoso (Scheidegger, et. al. 2016). A ação antidepressiva da cetamina, quando aplicada em doses sub-anestésicas tem mostrado efeitos positivos já entre 40 minutos e 24 horas após a infusão, resultados otimistas para tratamentos de pacientes cuja Depressão tem um curso patológico de resistência a outros tratamentos (Berman, et. al. 2000; Lee, et. al., 2014; Pozzi et al, 2014; Walter, Li & Demenescu 2014; Mathew et al, 2010).

#### **1.4 Cetamina como tratamento para o TDM**

Há cerca 30 anos, a cetamina foi introduzida na prática clínica com o objetivo de atuar como droga monoanestésica, todavia, seus efeitos colaterais impediram uma aceitação mais ampla da substância neste contexto (Kohrs & Durieux, 1998). Recentemente, estudos tem demonstrado importante atuação analgésica e neuronal desta droga, o que vem permitindo um crescente interesse pela ampliação do seu uso, para o tratamento da dor e de patologias psiquiátricas, inclusive o TDM (Pfenninger, Duriex & Himmelseher, 2002).

Descobertas importantes como a influência dos agentes glutamatérgicos na depressão, têm motivado estudos sobre os efeitos potenciais da cetamina, um glutamato antagonista do receptor do aminoácido N-metil D-Aspartato (NMDA), derivado do cloridato de fenciclidina, e têm demonstrado resultados promissores no tratamento do TDM (McGirr et. al., 2015). O glutamato e seus receptores desempenham papéis fundamentais na plasticidade sináptica e impactam os processos humanos básicos de humor, cognição e recompensa, atuando como principal neurotransmissor excitatório no cérebro (Sanacora et al. 2008; Machado-Vieira et al., 2009). Funções adicionais do glutamato incluem efeitos neurotróficos (crescimento de células nervosas, diferenciação, função e manutenção) e de neurodegeneração (morte ou danos de células nervosas). Assim como os demais neurotransmissores, o glutamato é liberado das células nervosas, se liga aos receptores e é removido por transportadores de receptação (Bressan & Pilowsky, 2003).

Foram encontradas anormalidades nos níveis de glutamato e NMDA em indivíduos com TDM, os antidepressivos comumente reduzem em longo prazo a transcrição de RNA

mensageiro (mRNA) do receptor NMDA, o que não ocorre com o uso da cetamina (Machado-Vieira, et. al., 2008). A mesma diminuição da expressão do receptor NMDA foi encontrada em amostras do hipocampo de pessoas que cometeram suicídio, sugerindo uma alteração no sistema glutamatérgico (Krishnan & Nestler, 2008). Outro estudo de análise cerebral “*post mortem*” de pacientes com TDM aponta um aumento de citocinas pró-inflamatórias, esse achado tem sido associado a DRT (Erhardt et al., 2013). A cetamina é inibidora de respostas inflamatórias e reduz a produção das citocinas pró-inflamatórias, o que pode gerar resultados positivos no tratamento da DRT (Loix et al., 2011).

Estudos sugerem que a cetamina atua no sistema dopaminérgico, consistente com a elevada síntese de dopamina que pode levar a efeitos psicomiméticos, possível mesmo em doses subanestésica (Kokkinou et al., 2017; Bejulon & Grace, 2014; Mizrahi et al., 2013; Howes et al, 2011; Howes et al, 2009). Por outro lado, estudos apontam uma deficiência da função dopaminérgica em indivíduos com TDM (Kokkinou et al., 2017; Dunlop & Nemeroff, 2007), que pode gerar embotamento social e anedonia (Luking, Pagliaccio, Luby & Barch, 2016). Em um modelo de depressão induzida por estresse em ratos, a cetamina foi utilizada para aumentar a função dopaminérgica e atuar como mecanismo de restauração sináptica (Bejulon & Grace, 2014).

Alguns estudos indicam que o mecanismo subjacente à ação da cetamina no sistema dopaminérgico envolve o receptor do aminoácido N-metil D-Aspartato (NMDA) presente em interneurônios gabaérgicos, responsáveis por regular as projeções excitatórias do neurônio dopaminérgico (ver Figura 3) (Kokkinou et al., 2017; Witkin et al., 2016). 22, 27, 28 ). A liberação de glutamato aumenta a ativação dos neurônios dopaminérgicos (Kokkinou et al., 2017; Bejulon & Grace, 2014). Estudos com ratos sugerem que a cetamina tem efeitos dopaminérgicos semelhantes ao gerado por estimulantes e drogas recreativas (Bejulon & Grace, 2014).

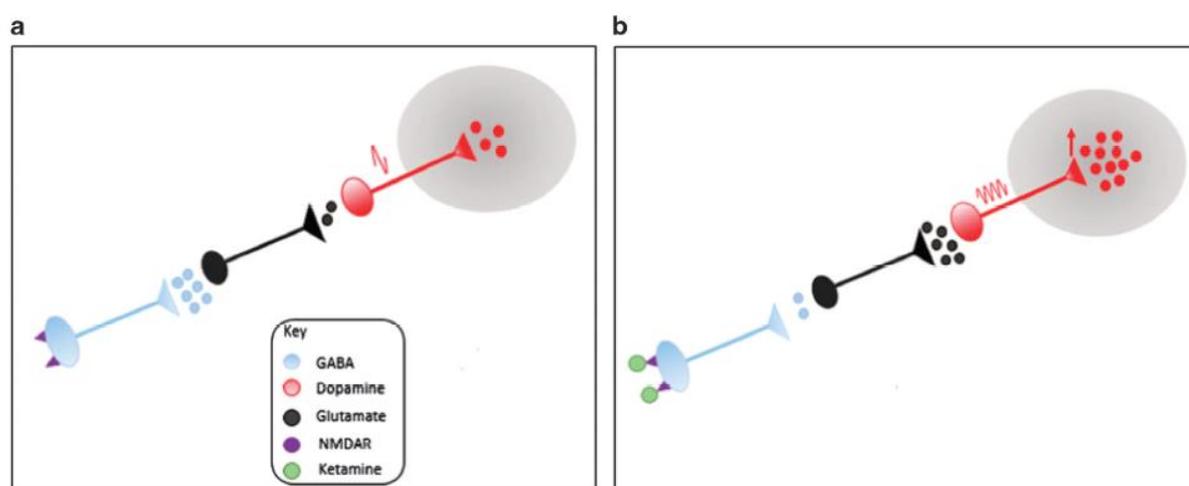


Figura 3. Mecanismo de ação da cetamina nas vias dopaminérgicas. Cetamina (verde) bloqueia os receptores NMDA (roxo) em interneurônios Gabaérgicos (azuis) desinibindo os neurônios do glutamato (preto) e subsequente aumento do disparo de neurônios dopaminérgicos (vermelho). Traduzido e adaptado de Kokkinou (2017).

Diferente dos demais antidepressivos, seu início é rápido, tem alta eficácia e boa tolerabilidade (Berman, et. al, 2000; Krishnan & Nestler, 2008). A celeridade do efeito da cetamina está associada à sua rápida absorção pelo organismo, entre 5 e 15 minutos após administração via intramuscular. Dentre as rotas de administração, apenas a via oral não é recomendada, visto sua baixa biodisponibilidade. Neste caso, considerando a sua elevada lipossolubilidade e baixa capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, a cetamina rompe com facilidade a barreira hematoencefálica, distribuindo-se com mais rapidamente que outras substâncias que não apresentam as mesmas características (Mion & Villeveille, 2013; Kurdi, Theerth & Deva, 2014, WHO, 2016).

A cetamina está disponível em duas formas, isômera S(+), e em mistura racêmica SR (+), esta última é mais comumente utilizada pelos ensaios clínicos. A literatura aponta para uma equivalência terapêutica entre as duas formas, porém, a versão pura S(+), tem demonstrado menor incidência de efeitos colaterais quando em doses equianalgésicas e, por outro lado teria também uma menor eficácia antidepressiva, quando comparada à mistura racêmica (Pfenninger et al., 2002; Luft et al., 2005; Paul et al, 2009; Zhang et al, 2014).

Revisões de literatura e metanálises sobre o uso da cetamina para o tratamento da depressão concentram-se em investigar apenas os mecanismos antidepressivos desta substância, poucos foram os estudos que abarcaram as variáveis cognitivas desse tratamento (Girr, et. al., 2015; Price, et. al., 2014; Loix, De Kock & Henin, 2011; Machado-Vieira, et. al,

2008; Krishnan & Nestler, 2008; Berman, et. al, 2000). A avaliação e o acompanhamento neuropsicológico, por 6 semanas, de pacientes que fizeram uso de cetamina para tratamento de dor neuropática, não encontrou efeitos adversos nas funções cognitivas avaliadas: inteligência, velocidade de processamento, funcionamento executivo, atenção, aprendizagem e memória (Koffler, et. al. 2007).

Ao investigar o efeito da cetamina na interação cognição-emoção, Scheidegger, et. al. (2016), observou melhoria na reminiscência de conteúdo depressivo em pacientes com TDM, que estaria relacionado com uma menor interferência dos conteúdos emocionais negativos no processamento cognitivo, assim como boa desenvoltura da Memória Operacional. Prejuízos cognitivos na fluência verbal, velocidade de processamento, memória e aprendizagem verbal, foram encontrados numa pesquisa com usuários recreativos da cetamina, o que nos alerta para o uso indiscriminado e cumulativo desta substancia (Chan, et. al., 2013).

No entanto, tais investigações tem se concentrado em determinar quais mecanismos fundamentam o efeito antidepressivo desta substância, não se aprofundando nos biomarcadores e possíveis impactos cognitivos e comportamentais. Para a neuropsicologia, proporcionar um tratamento seguro inclui não apenas fornecer remissão rápida dos sintomas físicos do paciente, mas assegurar melhorias psicológicas e cognitivas que garantam a funcionalidade deste, possibilitando um melhor prognóstico (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). A investigação neuropsicológica das funções executivas em pacientes com TDM tratados com cetamina ainda é uma área a ser explorada, que pode trazer importantes contribuições para o delineamento de terapêuticas que auxiliem na reabilitação desses indivíduos, bem como compreender como tais funções podem atuar como marcadores de boa ou má aderência ao tratamento.

Este estudo compõe um projeto multidisciplinar de pesquisa, organizado pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) em parceria com o Hospital São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), que tem por objetivo geral comparar a remissão sintomatológica nos indivíduos com DRT que serão tratados com cetamina na forma isômera (S+) ou sua mistura racêmica. O foco aqui proposto busca avaliar se estas infusões têm efeitos sobre o desempenho das funções executivas destes indivíduos, através de avaliações neuropsicológicas realizadas antes e após o tratamento com cetamina.

**OBJETIVOS E HIPÓTESES**

## Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo é avaliar o efeito do uso da cetamina (S+) e sua mistura racêmica sobre o funcionamento executivo de indivíduos com depressão resistente ao tratamento.

### 3.2 Objetivos Específicos e Hipóteses

- Verificar o efeito antidepressivo da cetamina (S+ e SR), 24hs e 7 dias após a infusão de dose única.
  - Hipótese: A cetamina, em suas duas versões, atuará positivamente na remissão dos sintomas depressivos. O efeito antidepressivo será mais significativo na fase aguda (24hs) e poderá perder força após 7 dias.
- Comparar o desempenho neurocognitivo das FEs dos participantes antes e após a infusão da cetamina 24hrs e 7 dias após.
  - Hipótese: O desempenho nos testes de avaliação das FEs sofrerá incrementos após a infusão da Cetamina, com melhores resultados alcançados já na fase aguda (24hs após).
- Analisar se o desempenho basal na avaliação das FEs atuou como preditor da taxa de resposta ao tratamento com Cetamina.
  - Hipótese: Indivíduos com pior desempenho basal na avaliação das FEs terá maior dificuldade para alcançar ou manter a remissão dos sintomas depressivos após o tratamento com Cetamina. A taxa de resposta ao tratamento estará diretamente associada ao desempenho executivo.

## MÉTODO

## **Desenho do estudo**

Este estudo compõe um projeto multidisciplinar de pesquisa, organizado pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) em parceria com o Hospital São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), que tem por objetivo geral comparar a remissão sintomatológica nos indivíduos com DRT tratados com cetamina na forma isômera (S+) ou sua mistura racêmica (SR).

É um ensaio clínico, randomizado, prospectivo, controlado, duplo cego, cujo desenho incluiu dois grupos paralelos no total de 45 indivíduos, e duração de 7 dias após a randomização. O foco aqui proposto busca avaliar se estas infusões tiveram efeitos sobre o desempenho das funções executivas destes indivíduos, através de avaliações neuropsicológicas realizadas antes e após o tratamento com cetamina.

Os participantes foram orientados a manter tratamentos naturalísticos (não alterar dose ou tipo de medicamento) até 15 dias antes da randomização, a fim de minimizar possíveis vieses causados por diferenças entre grupos. Bem como não foi permitido a inclusão de novos medicamentos em seus regimes de tratamento durante a semana do estudo (exceto para indutores do sono não benzodiazepínicos). Depois de concluídas as avaliações do estudo, os participantes poderiam se submeter ao regime de tratamento que lhe fosse mais conveniente, e caso fosse necessário eram encaminhados a serviços públicos e privados de assistência à saúde.

## **Procedimentos e local de coleta**

A primeira avaliação, realizada por psiquiatras e psicólogos devidamente treinados, tinha por objetivo colher dados sociodemográficos, e analisar se o participante cumpria aos critérios de elegibilidade (ver Tabela 2).

Os instrumentos utilizados para averiguar se o participante tinha quadro clínico compatível com depressão resistente a tratamento, caracterizada por falha terapêutica após tratamento com antidepressivos em dose adequada durante o mínimo de 12 semanas, foram: versão brasileira do *Mini-International Neuropsychiatric Interview 5.0.0* (MINI-Plus) (Amorim, 2000); *Massachusetts General Hospital-Antidepressant Treatment Response Questionnaire* (MGH-ATRQ) e a Escala de gravidade da depressão de Hamilton (HAM-D21) (Hamilton M, 1960).

Foram excluídos da amostra, indivíduos com cardiopatia descompensada; dependentes químicos; psicóticos; pacientes com deficiência intelectual ou demência, ou em tratamento atual com Eletroconvulsoterapia (ECT).

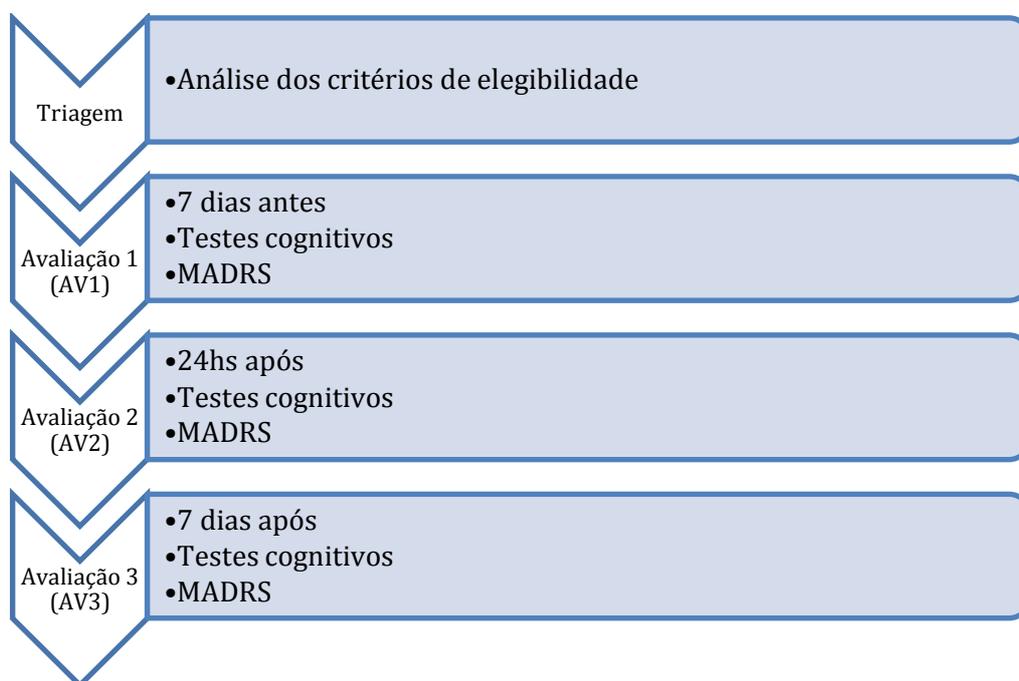
Tabela 2. Instrumentos utilizados na avaliação inicial e critérios de elegibilidade associados

<b>Avaliação Inicial / Triagem</b>		
<b>Instrumentos</b>	<b>Crítérios de elegibilidade</b>	<b>Crítérios de exclusão</b>
Questionário sócio-demográfico	Maioridade	Cardiopatia Dependencia química Psicose DI Demência ECT em curso
MINI-Plus 5.0.0	Diagnóstico de TDM	
HAM-D21		
MGH-ATRQ	Quadro de DRT	
WASI	QI não inferior a 70	

Após a avaliação inicial, o participante era submetido a uma bateria de testes cognitivos, identificado neste estudo como AV1. Esta ocorria ha pelo menos 7 dias antes da infusão com cetamina. A partir dos dados coletados nesta primeira avaliação neuropsicológica foi calculado as diferenças entre os dois braços de tratamento, 24hs e 7 dias após a infusão. A fim de averiguar remissão sintomatológica, foi aplicado a Escala de Avaliação de Depressão Montgomery-Asperg (MADRS). (ver Figura 4).

As instituições nas quais os procedimentos do estudo foram conduzidos forneceram estrutura hospitalar necessária, medicamentos e recursos humanos. As avaliações foram realizadas em salas adequadas para testagem neuropsicológica.

Figura 4. Procedimentos de coleta.



Os participantes foram randomizados, na proporção de 1: 1, em grupos de cetamina (S+) e sua mistura racêmica (SR). A dose padrão foi de 0,25mg/kg para S+, 0,5mg/kg para SR. Ambas as drogas eram diluídas em 100ml de solução salina e administradas por via intravenosa com uma bomba de infusão por um período total de 40 minutos, em dose única (ver Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos grupos por tipo de intervenção (S+ ou SR)

<b>Intervenção medicamentosa</b>		
	<b>Cetamina (S+)</b> <b>cloridato de dextrocetamina</b>	<b>Mistura Racêmica (SR)</b> <b>cloridato de cetamina</b>
Dose	0,25 mg/kg	0,5 mg/kg
Nome comercial	Clortamina	Ketamin

## **Instrumentos**

### **Avaliação da eficácia antidepressiva**

A MADRS foi utilizada como medida da eficácia antidepressiva da cetamina, escolhida por sua rápida aplicação, sensibilidade para detectar as mudanças nos sintomas depressivos dos pacientes ao longo das semanas, e por sua aplicabilidade estendida a adultos e idosos (Dratcu et al, 1987; Zimmerman et al, 2004). A resposta ao tratamento foi definida como  $\geq 50\%$  de redução na pontuação inicial (Montgomery & Asberg, 1979).

### **Avaliação da inteligência e funções executivas**

A avaliação do nível geral do funcionamento cognitivo foi realizada através da Escala Wechsler Abreviada de Inteligência - WASI: Subtestes Vocabulário e Raciocínio Matricial (Wechsler, 2014) com fim de triar de maneira breve os indivíduos da amostra, excluindo apenas os que tiveram escore inferior a 70.

A avaliação cognitiva das funções executivas foi realizada através do Five Digit Test – FDT (Sedó, De Paula e Malloy-Dinniz, 2007), da Escala de inteligência Wechsler para adultos - WAIS III: Subteste Dígitos Ordem Inversa (Wechsler, 2004) e do Teste Cubos de Corsi: Ordem Inversa (Kessels et. al, 2000).

O FDT foi escolhido por ser um instrumento de rápida aplicação, baixo efeito de interferência do nível de escolaridade ou capacidade de leitura, bem como por permitir desde uma avaliação de processos atencionais automáticos e velocidade de processamento, a funções mais complexas como inibição e flexibilidade. Foram avaliados quatro componentes da memória de trabalho, a alça fonológica e o executivo central mediado pela alça fonológica, no subteste Dígitos; o esboço visuoespacial e o executivo central mediado pelo esboço visuoespacial no teste Cubos de Corsi.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Revisão Institucional do Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Universidade Federal da Bahia. Submetido sob o protocolo de número: 46657415.0.0000.0049. Versão atual do protocolo: 1.4.

Os participantes concordaram voluntariamente em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todas as informações relacionadas ao estudo estão armazenadas em locais de estudo com acesso limitado, a fim de garantir a confidencialidade dos participantes, foi utilizada identificação codificada.

## **ARTIGO I**

Efeitos da Cetamina em dose subanestésica no funcionamento executivo de pacientes com Depressão Resistente a Tratamento: Uma revisão sistemática de literatura.

### **Abstract**

**Background:** Studies with ketamine, a non-competitive antagonist of N-methyl-D-aspartate glutamate (NMDA), have shown that this substance produces rapid antidepressive effects in patients with treatment-resistant depression (DRT); despite the growing interest, the investigation of neurocognitive effects in this population is still inconclusive.

**Objective:** To describe findings from clinical studies on the effect of ketamine given at subanesthetic doses in the performance of executive functions in patients diagnosed with DRT.

**Method:** We performed a search in the PubMed database using the descriptors "treatment resistant depression", "ketamine" and "neurocognitive effects".

**Results:** Overall, the results show that ketamine infusion at subanesthetic doses does not cause permanent neurocognitive impairment. Processing speed and attention acted as predictors of the antidepressant response. There was no significant association between executive function performance and antidepressant response. After six infusions, a significant improvement in visual memory and working memory was identified when compared to baseline neurocognitive assessment.

**Conclusion:** Current findings of this review are far from defining a single profile for patients with ketamine-sensitive TRE, but represent an investigative pathway to be explored in order to safeguard this treatment with potential clinical utility.

**Key words:** treatment-resistant depression, ketamine, executive functions, neurocognition.

### **Resumo**

**Introdução:** Estudos com a cetamina, antagonista não competitivo do glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), têm mostrado que esta substância produz efeitos antidepressivos rápidos em pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT); apesar do crescente interesse, a investigação dos efeitos neurocognitivos nesta população ainda não são conclusivas.

**Objetivo:** Descrever achados de estudos clínicos sobre o efeito da cetamina, administrada em doses subanestésicas no desempenho das funções executivas em pacientes diagnosticados com DRT. **Método:** Foi realizada pesquisa na base de dados PubMed utilizando os descritores “depressão resistente a tratamento”, “cetamina” e “efeitos neurocognitivos”.

**Resultados:** De modo geral, os resultados mostram que a infusão da cetamina em doses subanestésicas não geram prejuízos neurocognitivos permanentes. Velocidade de processamento e atenção atuaram como preditoras da resposta antidepressiva. Não foi encontrada associação significativa entre o desempenho das funções executivas e resposta de efeito antidepressivo. Após seis infusões, foi identificada melhoria significativa em memória visual e memória de trabalho quando comparado à avaliação neurocognitiva basal.

**Conclusão:** Achados atuais desta revisão estão longe de definir um perfil único para pacientes com DRT sensíveis à cetamina, mas representam um caminho investigativo a ser explorado, a fim de tornar seguro esse tratamento com potencial utilidade clínica.

**Palavras-chave:** depressão resistente a tratamento, cetamina, funções executivas, neurocognição.

## **Introdução**

Estatísticas apontam a depressão como um problema de saúde pública crescente, porém, os tratamentos disponíveis para esta doença ainda têm limitações significativas, incluindo baixas taxas de remissão, efeitos colaterais abundantes e tempo de início da resposta terapêutica adiado, geralmente de 2 a 10 semanas (Machado-Vieira et al., 2008). Em sua manifestação clássica, a depressão apresenta sintomas crônicos de alterações do humor, afeto, psicomotricidade, funções neurovegetativas (sono, apetite, energia) e cognitivas, com sintomas que costumam ser persistentes e recorrentes (American Psychiatric Association [APA], 2014). Dentre as principais funções cognitivas afetadas no Transtorno Depressivo estão: atenção, memória, velocidade de processamento, aprendizagem e funções executivas (Lezak et al., 2012).

A terapêutica mais comum é o uso de antidepressivos, porém, estudos mostram que cerca de 50% dos pacientes não apresentam resposta ao primeiro tratamento com medicação antidepressiva, e até 46% evoluem para um quadro classificado como Depressão Resistente a Tratamento (DRT) por não apresentarem melhora significativa mesmo após sucessivos ensaios terapêuticos (Thase, 2004; Lepine et al., 2012).

Reconhecendo a importância e urgência de buscar tratamentos de ação rápida, com menor incidência de efeitos colaterais e boa taxa de remissão para a DRT, estudos têm revelado resultados promissores no uso da cetamina, um anestésico com propriedades dissociativas que age no sistema glutamatérgico e é um importante estimulador do sistema nervoso em mamíferos (Green & Li, 2000; Scheidegger, et al. 2016). Estudos apontam ação rápida da substância, entre 40 minutos e 24 horas após aplicação, mostrando efeitos positivos, principalmente em quadros em que o curso psicopatológico vem mostrando resistência à melhora com outros tratamentos (Berman, et al. 2000; Lee, et al., 2014; Walter, Li & Demenescu 2014; Mathew et al, 2010).

Efeitos neurocognitivos em curto prazo vêm sendo investigados em indivíduos saudáveis, e os resultados apontam que a terapia com dose única subanestésica de cetamina (0,5mg/kg administrados por 40 minutos) de modo geral, pode gerar efeitos dissociativos leves e perturbação da codificação de informações durante a infusão. Tais efeitos atingem um pico imediatamente após a administração e são mitigados em até 2hs após a cessação do fármaco (Parwani et al. 2005; Zarate et al , 2006; Mathew et al , 2010; Pozzi et al, 2014). Apesar disto, não foi encontrado prejuízo na recuperação de informações anteriormente aprendidas (Morgan et al. 2004; Krystal et al. 2005; Rowland et al. 2005).

Dentre as funções neurocognitivas afetadas na DRT, as funções executivas (FEs), são particularmente importantes em habilidades como selecionar estratégias, inibir

comportamentos desajustados, monitorar e ajustar ações quando necessário, aprender coisas novas, dentre muitas outras atividades (Roiser, Riedel, & Blackwell, 2014). Déficits nestas funções tendem a agravar-se à medida que os episódios depressivos aumentam em número e intensidade (Leyman, De Raedt, Vanderhasselt & Baeken, 2011), persistindo mesmo após remissão dos sintomas (Bortolato et al., 2016) e funcionando como preditores para piora do quadro sintomatológico (Reppermund, Ising, Lucae, & Zihl, 2009).

Prejuízo nas FEs colabora para falhas funcionais dos indivíduos com DRT, afetando diretamente sua qualidade de vida, por estar relacionado com a perda da produtividade no trabalho (Evans et al., 2013) ou queda significativa de desempenho laboral (Papazacharias & Nardini, 2012), além de alterações no funcionamento social (Withall, Harris, e Cumming, 2009). Diante disto, o funcionamento executivo é sugerido como importante alvo terapêutico para controle de episódios depressivos (Lee, Hermens, Porter, e Redoblado-Hodge, 2012).

Apesar de alguns estudos terem encontrado evidências de deficiências seletivas em aspectos de funcionamento executivo relacionadas com cetamina, as dosagens e tempo de infusão foram superiores às utilizadas na maioria dos ensaios clínicos (Krystal et al. 1994, 1999, 2005). Em doses subanestésicas esses resultados não apareceram, evidenciando baixo risco de eventos cognitivos adversos (Morgan et al. 2004; Parwani et al. 2005).

Mesmo com o crescente interesse pelo estudo da cetamina como terapia antidepressiva, preocupações relativas à segurança e toxicidade permanecem. Devido à escassez de dados robustos sobre os efeitos neurocognitivos deste tratamento, análises risco-benefício utilizadas para informar o potencial desenvolvimento da cetamina como tratamento para distúrbios de humor severos ou refratários tem sido inconclusivas. Compreender os riscos e efeitos da cetamina para as funções executivas do indivíduo com DRT é essencial para composição de práticas clínicas voltadas ao cuidado do paciente em sua integralidade, promovendo adaptação e reabilitação de competências cognitivas essenciais para seu bem-estar.

Outrossim, a presente revisão tem por objetivo descrever achados de estudos clínicos sobre o efeito da cetamina, administrada em doses subanestésicas no desempenho das funções executivas em pacientes diagnosticados com DRT.

## **Método**

### **Estratégia de busca e critérios de elegibilidade dos estudos.**

Foi realizada pesquisa na base de dados eletrônicos PubMed, utilizando os termos de pesquisa apresentados na Tabela 1. A fim de garantir uma maior confiabilidade para busca de dados, foi utilizada a estratégia Cochrane de pesquisa (Higgins & Green, 2011). Os artigos elegidos segundo os critérios de inclusão foram estudos clínicos que tiveram como amostra pacientes adultos com diagnóstico primário de Transtorno Depressivo Maior (TDM) em condição resistente a tratamento, definido de acordo com critérios diagnósticos operacionais padrão do DSM III a V (APA, 1980, APA, 1987, APA, 1994, APA, 2000a, APA, 2000b), Critérios de Feighner (Feighner et al., 1972), ou segundo os Critérios de Diagnóstico de Pesquisa (Spitzer et al., 1978). Os estudos encontrados utilizaram cetamina em monoterapia, administrada por via intravenosa em doses subanestésicas (0,5mg/kg). Entre os procedimentos destes houve avaliação cognitiva com utilização de instrumentos de medida neuropsicológica. Estes estudos foram desenvolvidos em contexto hospitalar, serviços de saúde mental de internamento ou ambulatorial. Idioma, ano de publicação ou status da publicação não estiveram entre os critérios de elegibilidade.

Tabela 01. Estratégia de busca baseada no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (2011):

---

#1 Depressive Disorder and Treatment Resistant or Depressive Disorders and Treatment-Resistant or Disorder and Treatment-Resistant or Depressive and Disorders and Treatment-Resistant Depressive or Treatment-Resistant Depressive Disorder or Treatment-Resistant Depressive Disorders or Refractory Depression or Depression, Refractory or Depressions, Refractory or Refractory Depressions or Therapy-Resistant Depression and Depression and Therapy-Resistant or Depressions and Therapy-Resistant or Therapy Resistant Depression or Therapy-Resistant Depressions or Treatment Resistant Depression or Depression and Treatment Resistant or Depressions, Treatment Resistant or Resistant Depression, Treatment or Resistant Depressions and Treatment or Treatment Resistant Depressions or Unresponsive Depression (tiab\*)

#2 ketamine (tiab)

#3 neurocognitive effects (tiab)

#4 #1 and #2 and #3

---

\* tiab = present in the title or abstract

### **Extração de dados e características metodológicas.**

A extração de dados foi realizada com base na Estratégia Cochrane de Pesquisa (Higgins & Green, 2011), de forma independente entre os pesquisadores. As seguintes variáveis foram extraídas de todos os estudos: (1) Características do estudo (título, autores, ano, país, objetivo, desenho de pesquisa, número de participantes); (2) Características da amostra (idade, sexo, gravidade da depressão, histórico de tratamento); (3) Características da intervenção (doses, intervalos, via administrada, duração da administração, co-intervenções); (4) Resultados neuropsicológicos (instrumentos utilizados, funções avaliadas, médias e conclusões).

A principal medida de resultados foi o tamanho do efeito para a diferença nas médias dos escores dos testes neuropsicológicos utilizados para medida das funções executivas, antes e após a intervenção com cetamina. Foram priorizados os resultados advindos de testes normatizados e projetados especificamente para avaliação cognitiva do funcionamento executivo dos pacientes. Os resultados secundários incluem os efeitos sobre outras variáveis cognitivas que se relacionam com o desempenho das funções executivas, que possam justificar os resultados apresentados.

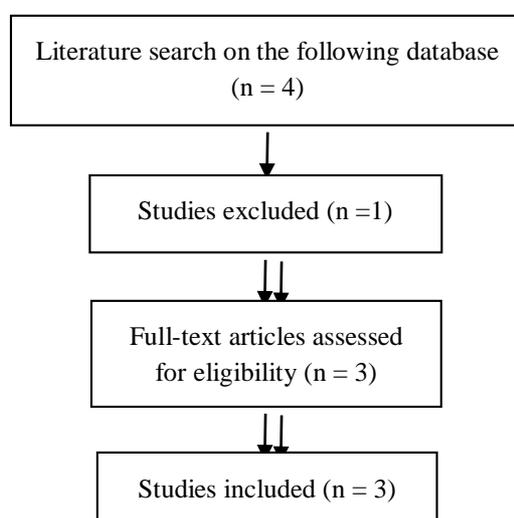


Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos

A pesquisa identificou 4 artigos potencialmente relevantes para triagem inicial. Um artigo foi excluído por não cumprir o critério de estudo clínico como desenho metodológico. Os três artigos incluídos investigaram a associação entre a resposta antidepressiva da cetamina

e os escores neurocognitivos dos participantes, com o objetivo de medir o impacto da cetamina no funcionamento cognitivo dos pacientes com TDR a curto prazo, bem como identificar preditores cognitivos para resposta antidepressiva. Os três ensaios clínicos foram realizados em contexto ambulatorial. A dosagem utilizada foi de 0,5mg/kg com tempo de infusão de 40 minutos. Para condução dos estudos de Murrough et al (2013, 2014), o uso de psicofármacos foi suspenso durante o período da pesquisa, para os grupos experimentais e mantido para os grupos controle. O terceiro estudo, realizado por Shiroma et al. (2014) foi prezada a constância do medicamento e dose por pelo menos duas semanas antes da infusão com cetamina (ver Tabela 2).

## **Resultados**

Foram obtidos dados de 102 participantes, destes 44 mulheres, com diagnóstico de DRT segundo critérios do DSM-V. A Escala de Avaliação de Depressão Montgomery-Asberg - MADRS (Montgomery e Asberg, 1979), foi medida comum aos três ensaios para cálculo dos sintomas depressivos basais e posterior controle, sendo definido como critério de melhora mínimo de 50% de redução na pontuação em relação à avaliação de triagem.

### **Desempenho neurocognitivo basal como preditor de mudança sintomatológica.**

Quando comparado aos resultados obtidos na avaliação cognitiva basal, os escores de velocidade de processamento ( $F_{1,59} = 6.58$ ,  $p = 0.013$ ), aprendizagem verbal ( $F_{1,59} = 6.80$ ,  $p = 0.012$ ) e aprendizagem visual, ( $F_{1,48} = 4.48$ ,  $p = 0.014$ ) mensurados 7 dias após a infusão de cetamina, mostraram associação com a eficácia antidepressiva da cetamina, medida através dos escores da MADRS de pacientes respondedores (Murrough et al, 2014). Melhoria significativa também foi identificada 24hs após infusão, nos domínios velocidade de processamento ( $F = 8.42$ ;  $df = 23$ ;  $p = 0.008$ ), memória de trabalho ( $F = 4.52$ ;  $df = 23$ ;  $p = 0.045$ ) e no conjunto de funções avaliadas na Consensus Cognitive Battery ( $F = 10.77$ ;  $df = 23$ ;  $p = 0.004$ ) entre elas: atenção, fluência verbal, memória verbal e visuoespacial (Murrough et al, 2013).

Na avaliação cognitiva realizada 24hs após a infusão, Murrough et al. (2014) identificaram efeito de interação significativo apenas para função velocidade de processamento ( $F(1, 37) = 5.3$ ,  $p = 0.027$ ;  $\beta = 0.43 \pm 0.19$ ,  $t = 2.3$ ,  $p = 0.027$ ). Aqueles participantes que responderam positivamente aos efeitos antidepressivos da droga tiveram velocidade de



Murrough et al. 2013	25 / 49	0,5mg/kg / única infusão	Lamotrigina 300mg	Sem medicação concomitante	MCCB <sup>1</sup>	Velocidade de processamento; memória de trabalho; aprendizagem verbal e aprendizagem visual.	A velocidade de processamento atua como preditora da resposta antidepressiva
Murrough et al. 2014	62 / 46	0,5mg/kg / única infusão	Midazolam 0,045mg/kg	Sem medicação concomitante	MCCB <sup>12</sup>	Velocidade de processamento; memória de trabalho; aprendizagem verbal; aprendizagem visual e resolução de problemas .	Melhora da velocidade de processamento e atenção 7 dias após infusão.
Shiroma et al. 2014	15 / 52	0,5mg/kg / seis infusões em doze dias	Sem tratamento controle	Sem mudança na dosagem há pelo menos 2 semanas	Cogstate Battery <sup>3</sup>	Atenção, Memória de trabalho, visual e verbal, velocidade de processamento e flexibilidade (mudança de conjunto)	Melhora da atenção após 6 infusões consecutivas.
<sup>1</sup> Consensus Cognitive Battery (MCCB) [Trails A, Wechsler Memory Scale (WMS) - Spatial Span, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) - Digit Symbol, Letter-Number Sequencing, Hopkins Verbal Learning Test (HVLT), Brief Visual Memory Test (BVMT), Category Fluency, and Continuous Performance Test (CPT-I/P)]; <sup>2</sup> Neuropsychological Assessment Battery (NAB) Mazes and Category Fluency. <sup>3</sup> Identification Task (IDN); One Back Task (ONB); Two Back Task (TWOB); Groton Maze Learning Test (GML); Continuous Paired Associate Learning Task (CPAL); One Card Learning Task (OCL); Groton Maze Learning Test – Delayed Recall (GMR); International Shopping List Task (ISL); International Shopping List Task: Delayed Recall (ISRL); Detection Task (DET); Set-Shifting Task (SETS).							

## Discussão

Esta revisão sistemática descreve alguns achados relevantes sobre a investigação do desempenho cognitivo de pacientes com TDR e a resposta terapêutica à cetamina. Dentre as contribuições pode-se destacar a os resultados acerca dos potenciais preditores cognitivos da eficácia antidepressiva desta substância. Dentre as funções associadas à resposta terapêutica estão: velocidade de processamento, aprendizagem verbal e visual, memória de trabalho, atenção, fluência verbal e memória visuoespacial. Indivíduos com pior desempenho cognitivo na avaliação basal mostraram melhor resposta clínica à cetamina 24hs após a infusão, principalmente nas tarefas que exigiam velocidade de processamento e memória de trabalho preservados.

Foi constatado também, ausência de efeitos cognitivos negativos após 7 dias da infusão, o que sugere um bom nível de segurança no uso da cetamina quando utilizada em doses subanestésicas como tratamento para TDR. Apesar de alguns participantes terem demonstrado alterações negativas na testagem imediatamente pós-infusão, estas não foram significativas de modo a gerar prejuízos permanentes aos indivíduos. Ao se considerar os principais tratamentos utilizados hoje para esta condição, os danos cognitivos em longo prazo continuam sendo um efeito colateral comum, a exemplo da Terapia Eletroconvulsiva (ECT).

Estudos que investiguem o uso da cetamina por maior tempo e frequência ainda são necessários para explicar de forma mais contundente os efeitos cognitivos em longo prazo. Ao investigar os resultados cognitivos após 6 infusões num prazo de 4 semanas, Shiroma et al. (2014) encontraram incrementos significativos nas funções memória de trabalho verbal e visuoespacial quando comparada aos escores da linha de base.

Um melhor prognóstico foi associado à menor escore nas tarefas de avaliação da velocidade de processamento; nos três estudos os participantes mais lentificados tiveram uma melhoria mais significativa na avaliação desta função após infusão da cetamina, tanto para efeito agudo (até 40 minutos após) quanto para efeito prolongado (7 dias após).

A velocidade de processamento assim como as funções executivas estão mais consistentemente implicados no funcionamento do circuito pré-frontal dorsolateral, região que sofre importantes alterações no TDM (Krystal et al. 2005). Apesar disso, as funções executivas não são ponto central de nenhum destes estudos, mas estão inclusas entre os aspectos cognitivos explorados. Esta investigação é particularmente importante no auxílio da identificação de pacientes com maior ou menor probabilidade de adesão ao tratamento com cetamina.

A associação entre o funcionamento neurocognitivo e resposta antidepressiva, tem sido explorada por investigações, e como resultado tem-se um grande número de achados neurofarmacológicos que apontam em direções diversas (Dunkin et al., 2000; Taylor et al., 2006; Gorlyn et al., 2008; McLennan e Mathias 2010). Por exemplo, ao investigar o uso da fluoxetina em pacientes com TDM, Taylor et al. (2006) relataram um déficit na velocidade de processamento como preditor neurocognitivo de pior resposta ao tratamento. Em um estudo com Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e outros antidepressivos clássicos, McLennan e Mathias (2010) concluíram que o desempenho das funções executivas estaria associado à melhor resposta ao tratamento.

A cetamina em especial, tem sido investigada como moduladora da transmissão da dopamina (Krystal et al., 2005; Smith et al., 1998) e do fator neurotrófico derivado do cérebro – BDNF (Autry et al. 2011; Duman e Aghajanian 2012). Este último é apontado como fator crítico para neuroplasticidade cerebral, previamente vinculado à cognição e a resposta antidepressiva da cetamina (Autry et al. 2011; Swardfager et al., 2010; Duman e Aghajanian 2012; Laje et al., 2012). Tais resultados reforçam a relevância de estudos que investigam características neurobiológicas que possam dar suporte a um prognóstico mais positivo em transtornos graves do humor.

Esta revisão sistemática possui limitações, a começar pelo pequeno número de estudos que contemplam esta questão de pesquisa. Tais estudos se restringiram a investigação dos efeitos cognitivos da cetamina a curto prazo, logo não seria possível prever quais seriam os desfechos cognitivos do uso da cetamina em doses subanestésicas por períodos e frequências maiores de infusão. A avaliação neurocognitiva foi limitada a alguns testes, não sendo possível mensurar todas as funções; instrumentos que avaliam mais diretamente as funções executivas também não foram utilizados, o que dificultou conclusões mais robustas ao problema levantado por esta revisão. Outra limitação importante diz respeito às variáveis clínicas, a exemplo do histórico psicopatológico, ansiedade e/ou alcoolismo, que não foram considerados nos estudos incluídos nesta revisão. Desta forma, não é possível concluir se os resultados encontrados poderiam ser estendidos a pacientes depressivos em situações clínicas diversas dos participantes investigados.

É importante ressaltar que são necessários estudos futuros para ampliar a investigação dos efeitos da cetamina no funcionamento executivo de indivíduos com depressão resistente a tratamento, de modo a tornar conhecidos os efeitos cognitivos de intervenções, aumentando assim o nível de segurança das mesmas. Uma maior atenção aos aspectos cognitivos pode trazer benefícios tais como, redução dos custos da saúde pública, ampliação do número de indivíduos em remissão de sintomas, diminuição do tempo de internamento hospitalar, redução das taxas de mortalidade por suicídio e melhoria da qualidade de vida dos pacientes resultando em menor número de afastamentos por incapacidade.

## **Conclusão**

Apesar do crescente interesse na investigação dos potenciais efeitos antidepressivos da cetamina, explorar os aspectos cognitivos do tratamento com esta substância é um desafio atual. Achados como os apresentados nesta revisão ainda estão longe de definir um perfil único para pacientes com TDR sensíveis à cetamina, mas representam um caminho investigativo a ser explorado, através de estudos rigorosos que garantam a investigação dos aspectos neurocognitivo associados ao uso deste tratamento.

## Referências

- American Psychiatric Association (2014) Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 [Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento et al.] 5. ed. Porto Alegre: Artmed.
- Autry A., Adachi M., Nosyreva E., Los M., Cheng P., Kavalali E. & Monteggia L. (2011). NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, 475(7354):91-5. doi: 10.1038/nature10130.

- Berman RM, Capilello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS & Krystal JH. (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Society of Biological Psychiatry*; 47: 351 – 354.
- Bortolato B., Miskowiak K.W., Kohler C.A., Maes M., Fernandes B.S., Berk M. & Carvalho A.F. (2016). Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Medicine*; 14:9. doi: 10.1186/s12916-016-0560-3.
- Duman, RS & Aghajanian, GK (2014). Neurobiology of Rapid Acting Antidepressants: Role of BDNF and GSK-3 $\beta$ . *Neuropsychopharmacology*; 39(1):33. doi: 10.1038/npp.2013.217.
- Dunkin JJ, Leuchter AF, Cook IA, Kasl-Godley JE, Abrams M, Rosenberg-Thompson S. (2000) Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *Journal of Affective Disorders*;60:13–23.
- Evans S. W., Owens J. S., Bunford N. (2013). Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 43 527–551.
- Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA Jr, Winokur G. & Munoz R. (1972). Diagnostic Criteria for use in Psychiatric Research. *Arch Gen Psychiatry*;26(1):57-63. doi:10.1001/archpsyc.1972.01750190059011.
- Gorlyn M., Keilp J., Grunebaum M., Taylor B., Oquendo M., Bruder G., Stewart J. & Mann J. Neuropsychological characteristics as predictors of SSRI treatment response in depressed subjects. *J Neural Transm.*;115:1213–1219. doi: 10.1007/s00702-008-0084-x.
- Green, S.M. & Li, J. (2000). Ketamine in adults: what emergency physicians need to know about patient selection and emergence reactions. *Acad Emerg Med* 7:278-281. Doi: 10.1111/j.1553-2712.2000.tb01076.x.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>.
- Krystal JH, D'Souza DC, Karper LP, Bennett A, Abi-Dargham A, Abi-Saab D, Cassello K, Bowers MB Jr, Vegso S, Heninger GR & Charney DS. (1999). Interactive effects of

subanesthetic ketamine and haloperidol in healthy humans. *Psychopharmacology (Berl)*;145(2):193-204.

Krystal JH, Abi-Saab W, Perry E, D'Souza DC, Liu N, Gueorguieva R, McDougall L, Hunsberger T, Belger A, Levine L, & Breier A. (2005). Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 179(1):303-9.

Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers Jr & Charney DS. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*.;51(3):199-214. doi:10.1001/archpsyc.1994.03950030035004.

Laje G, Lally N, Mathews D, Brutsche N, Chemerinski A, Akula N. (2012). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and antidepressant efficacy of ketamine in depressed patients. *Biol Psych*. 72:27–28. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.05.031.

Lee E, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. (2015) Ketamine as a Novel Treatment for Major Depressive Disorder and Bipolar Depression: A Systematic Review and Quantitative Meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*. 37(2):178-84. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2015.01.003

Lee R.S.C., Hermens D.F., Porter M.A. & Redoblado-Hodge, M.A. (2012) A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders* 140: 113 – 124. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.023.

Lepine B.A., Moreno R.A., Campos R.N., Couttolenc B.F. (2012) Treatment-resistant depression increases health cost and resource utilization. *Rev. Bras. Psiquiatr.*; 34: 379 – 388. doi: 10.1016/j.rbp.2012.05.009

Leyman L., De Raedt R., Vanderhasselt M.A. & Baeken C.(2011) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral pré-frontal cortex on the attentional processing of emotional information in major depression: a pilot study. *Psychiatry Res*. 30; 185 (1-2): 102 – 107. doi: 10.1016/j.psychres.2009.04.008.

- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Machado-Vieira R, Salvadore G, Luckenbaugh DA, Manji HK & Zarate Jr. CA. (2008) Rapid onset of antidepressant action: a new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*; 69: 946–958.
- Mathew SJ; Murrough JW; Aas Het Rot M; Collins KA; Reich DL & Charney DS. (2010) Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *Int J Neuropsychopharmacol*.13(1):71-82
- McLennan SN<sup>1</sup>, Mathias JL. (2010) The depression-executive dysfunction (DED) syndrome and response to antidepressants: a meta-analytic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 25(10):933-44. doi: 10.1002/gps.2431.
- Montgomery S. & Asberg M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*.;134:382-9.
- Morgan C., Mofeez A., Brandner B., Bromley L. & Curran H. (2004) Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*; 29:208–218
- Murrough J., Burdick K., Levitch C., Perez A., Brallier J., Chang L., Foulkes A., Charney D., Mathew S. & Iosifescu D. (2014). Neurocognitive Effects of Ketamine and Association with Antidepressant Response in Individuals with Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Neuropsychopharmacology* 40, 1084–1090.
- Murrough J., Wan L., Iacoviello B., Collins K., Solon C., Glicksberg B., Perez A., Mathew S., Charney D., Iosifescu D. & Burdick K. (2013). Neurocognitive effects of ketamine in treatment-resistant major depression: association with antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl)*. doi: 10.1007/s00213-013-3255-x.
- Papazacharias A. & Nardini M. (2012) The relationship between depression and cognitive deficits. In: *Psychiatr Danub*; 1: 179 – 182.
- Parwani A., Weiler M.A., Blaxton T.A., Warfel D., Hardin M., Frey K. & Lahti A.C. (2005) The effects of a subanesthetic dose of ketamine on verbal memory in normal volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 183(3):265-74.
- Pozzi L; Dorocic I.P; Wang X; Carlén M & Meletis K. (2014). Mice lacking NMDA receptors in Parvalbumin Neurons display normal depression-related behavior and response to antidepressant action of NMDAR antagonists. *Plos One*.9(1):e83879.

- Reppermund S., Ising M., Lucae S. & Zihl J. (2009) Cognitive impairment in unipolar depression is persistente and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. In: *Psychol Med*; 39 (4): 603 – 614.
- Rock P.L, Roiser J.P, Riedel W.J & Blackwell A.D. (2014) Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 44: 2029-2040
- Rowland L., Astur R., Jung R., Bustillo J., Lauriello J. & Yeo R. (2005). Selective cognitive impairments associated with NMDA receptor blockade in humans. *Neuropsychopharmacology*;30:633–639.
- Scheidegger M, Henning A, Walter M, Boeker H, Weidegan A, Seifritz E & Grimm S. (2016) Effects of ketamine on cognition-emotion interaction in the brain. In: *Neuroimage*. 124; 8 – 15.
- Shiroma P., Sophia C., Albott, Johns B., Thuras P., Wels. J. & Lim K. (2014). Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in
- Smith, G.S.; Schloesser, R.; Brodie, J.D. (1998) Glutamate modulation of dopamine measured in vivo with positron emission tomography (PET) and C-11 raclopride in normal human subjects. *Neuropsychopharmacol* 18: 18-25.
- Spitzer, R.L. and Endicott, J., *The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, 1978.
- Swardfager W, Herrmann N, Marzolini S, Saleem M, Kiss A, Shammi P, Oh PI, Lanctot KL. (2010). Cardiopulmonary fitness is associated with cognitive performance in patients with coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc.* ;58 (8):1519–1525. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02966.x. .
- Taylor BP, Bruder GE, Stewart JW, McGrath PJ, Halperin J, Ehrlichman H, Ehrlichman H, Quitkin FM. Psychomotor slowing as a predictor of fluoxetine nonresponse in depressed outpatients. *Am J Psychiatry*. 2006;163:73–78.
- Thase M.E. (2004) Introduction: the dual-action debate: does pharmacology matter? *J Clin Psychiatry*; 65: 3 – 4.
- Walter M., Li S. & Demenescu L.R. (2014). Multistage drug effects of ketamine in treatment of major depression. In: *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*; 264: 55 – 65.

- Withall A., Harris L.M. & Cumming S.R. (2010) A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of major depressive disorder. In: *J Affect Disord*; 123: 150 – 157.
- Zarate C. Jr., Singh B., Carlson P., Brutsche N., Ameli R., Luckenbaugh D., Charney D. & Manji H. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*.; 63(8):856-64. doi:10.1001/archpsyc.63.8.856

## **ARTIGO II**

Funções executivas de indivíduos com Depressão Resistente a Tratamento: Estudo dos efeitos neuropsicológicos do uso da Cetamina.

### **Abstract**

**Background:** One of the most disabling diseases of our time, the depression has a high global prevalence. Findings on the potential effect of ketamine on treatment-resistant depression have demonstrated rapid response and good tolerability. Few studies have been conducted in the investigation of the effects of ketamine on executive functioning. These functions are complex cognitive processes that support the management of emotions and behaviors. This study aims to investigate the neurocognitive implications of racemic ketamine and esketamine, measuring their possible effects on the executive performance of patients with treatment-resistant depression (DRT).

**Method:** This is a randomized, double blind, controlled trial. 45 individuals diagnosed with DRT have used a single dose and subanesthetic of ketamine or esketamine. We evaluated the performance in the neuropsychological measures of executive functions in the three moments: up to 7 days before, 24 hours and 7 days after infusion. For that, we used the Five Digit Test, Cubos de Corsi and the Digit Subtest of the Weschler Intelligence Scale for Adults (WAIS).

**Results:** The cognitive performance post-infusion, when compared to the obtained scores in baseline (until 7 days before the infusion), there was a significant improvement in the processing speed, inhibition of responses, cognitive flexibility and verbal operational memory. The logistic regression analysis showed that the evaluation of the executive functions and processing speed were able to hit in 78,7% of the times, the level of response to the treatment.

**Conclusions:** The outcomes indicate reduction of the depressive symptoms, with greater acute effect (24 hs) and maintenance of the results by the period of one week. The ketamine showed to be a effective drug on the change of cognitive aspect, when in single subanesthetic dose, bringing improvements to the evaluated cognitive functions, with a more significant up to 24hs after infusion and the its maintenance by a week. The cognitive evaluation proved to be relevant for the identification and prediction of the chances of a better response to the treatment of each individual. This project was supported by the Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS) - 003/2017.

**Keywords:** neurocognition, ketamine, executive functions, resistant depression.

## **Resumo**

**Introdução:** Uma das doenças mais incapacitantes do nosso tempo, a depressão tem uma alta prevalência global. Os achados sobre o efeito potencial da cetamina na depressão resistente ao

tratamento demonstraram rápida resposta e boa tolerabilidade. Poucos estudos foram conduzidos na investigação dos efeitos da cetamina no funcionamento executivo. Essas funções são processos cognitivos complexos que apoiam o gerenciamento de emoções e comportamentos. Este estudo tem como objetivo investigar as implicações neurocognitivas da cetamina racêmica e seu metabolismo, medindo seus possíveis efeitos sobre o desempenho de pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT).

**Método:** Este é um estudo randomizado, duplo cego e controlado. 45 indivíduos diagnosticados com DRT utilizaram dose única e subanestésica de cetamina ou esketamina. Avaliamos o desempenho nas medidas neuropsicológicas das funções executivas nos três momentos: até 7 dias antes, 24 horas e 7 dias após a infusão. Para tanto, utilizamos o Teste de Cinco Dígitos, Cubos de Corsi e o Subteste de Dígitos da Escala de Inteligência Weschler para Adultos (WAIS).

**Resultados:** O desempenho cognitivo pós-infusão, quando comparado com a linha de base na pontuação obtida (até 7 dias antes da infusão), houve uma melhoria significativa na velocidade de processamento, a inibição de respostas, flexibilidade cognitiva e memória verbal operacional. A análise de regressão logística mostrou que a avaliação das funções executivas e do processamento foi capaz de atingir 78,7% das vezes, o nível de resposta ao tratamento.

**Conclusões:** Os desfechos indicaram redução dos sintomas depressivos, com maior efeito agudo (24h) e manutenção dos resultados pelo período de uma semana. A cetamina mostrou-se eficaz na mudança do aspecto cognitivo, quando em dose única subanestésica, trazendo melhorias para as funções cognitivas, com efeito mais significativo até 24hs após infusão e manutenção dos efeitos por até uma semana. A avaliação cognitiva mostrou-se relevante para a identificação e predição das chances de uma melhor resposta ao tratamento de cada indivíduo. Este projeto foi apoiado pelo Programa de Pesquisa ou pelo SUS (PPSUS) - 003/2017.

**Palavras-chave:** neurocognição, cetamina, funções executivas, depressão resistente.

## **Introdução**

Uma das doenças mais incapacitantes da atualidade, a Depressão tem elevada prevalência mundial, afetando aproximadamente 350 milhões de indivíduos (Lee et al. 2016). Segundo critérios de classificação do DSM-V o Transtorno Depressivo Maior (TDM) é

diagnosticado quando o paciente exibe tristeza ou anedonia em quase todas as atividades e quase todos os dias, por um período mínimo de duas semanas, representando uma alteração a partir do funcionamento prévio do indivíduo (APA, 2014).

A Síndrome Depressiva é multidimensional e heterogênea, nesta é possível identificar sintomas das esferas psicológica, física e comportamental. Podendo resultar em prejuízos de graus e intensidades distintos, os episódios depressivos em termos longitudinais podem ocorrer uma vez ou de forma recorrente, e a remissão dos sintomas pode ocorrer de forma parcial, completa ou não especificada. A depressão pode ainda ser resistente a tratamento, ou seja, apesar do uso de antidepressivos em dose e duração adequados, o indivíduo não alcança remissão completa dos sintomas (Sarin e Porto, 2009).

As taxas de remissão no TDM variam entre 37% e 46% (Casacalenda, Perry & Looper, 2002), e apesar de sucessivos ensaios psicofarmacológicos 30 a 50% dos pacientes não alcançam remissão completa dos sintomas depressivos, culminando num quadro de Depressão Resistente a Tratamento (DRT) (Thase, 2004; Rush, Trivedi & Wisniewski, et al. 2006, Lepine, et. al., 2012). Tais números demonstram que os psicofármacos utilizados no tratamento da TDM possuem baixa taxa remissiva, além de outras limitações importantes como tempo de início da resposta terapêutica adiado, geralmente de 2 a 10 semanas, e efeitos colaterais abundantes (Machado-Vieira, Salvadore, Luckenbaugh, Manji & Zarate, 2008; Martinowich, Jimenez, Zarate & Manji, 2013). Diante destas limitações, pesquisas tem buscado testar novas substancias para o tratamento da DRT. Descobertas importantes, como a influência dos agentes glutamatérgicos na depressão, têm motivado estudos sobre os efeitos potenciais da cetamina, um glutamato antagonista do receptor do aminoácido N-metil D-Aspartato (NMDA), e têm demonstrado resultados promissores no tratamento do TDM (McGirr et. al., 2015). Quando comparada a antidepressivos tradicionais, a Cetamina, se aplicada em doses subanestésicas (0,5mg/kg), tem início rápido, alta eficácia e boa tolerabilidade (Berman, et. al, 2000; Krishnan & Nestler, 2008; Scheidegger, et. al. 2016; Pozzi et al, 2014).

Funcionamento executivo na Depressão Resistente a Tratamento.

Funções executivas (FE) são processos cognitivos que dão suporte às habilidades de gerenciamento das emoções e comportamentos, planejamento e tomada de decisão, direcionamento de respostas à metas, raciocínio e pensamento abstrato. Diamond (2013) propõe uma estrutura hierárquica com três processos centrais, que servem como base para outras

funções complexas, baseando-se na pesquisa de Miyake et al (2000), ela divide as FEs centrais em: memória operacional, controle inibitório e flexibilidade cognitiva.

Dificuldades em acessar e selecionar informações, comportamento perseverativo, comprometimento nas habilidades de planejamento e organização, desatenção e maior esforço para antecipar consequências do comportamento e tomar decisões, são as alterações decorrentes de déficits em FE mais comuns (Dias, Menezes e Seabra, 2010). Prejuízos executivos estão presentes nos transtornos psiquiátricos (Johnson, 2012) e estes podem interferir na capacidade do indivíduo de interagir com o ambiente e atender as expectativas sociais que lhe são postas, como ter um bom desempenho acadêmico, ser produtivo e conviver bem em sociedade (Dias et. al., 2015; Ribner et al., 2017). Déficits nas funções executivas também estão relacionados a problemas conjugais (Bouchard e Saint-Aubin, 2014) e aumento do risco de suicídio (Malloy-Diniz et al., 2009).

Uma metanálise com dados de 644 indivíduos com TDM observou déficits nas funções executivas, atenção, memória, fluência verbal e aprendizagem visual já no primeiro episódio depressivo (Lee, et. al., 2012). Estudo semelhante quantificou dados de 27 pesquisas sobre alterações das funções executivas no TDM, os prejuízos foram classificados entre moderado e grave, com déficits persistentes mesmo em estado remissivo (Bora, Harrison, Yucel, e Pantelis, 2013).

Persistência dos déficits executivos na depressão pode ser indicador de prejuízos anteriores ao primeiro episódio depressivo (Rohde, Lewinsohn, & Seeley, 1990). Tal hipótese foi corroborada por um estudo longitudinal com 234 gêmeos saudáveis que identificou déficits discretos principalmente nas FE e atenção, como preditores do desenvolvimento de transtornos afetivos entre os indivíduos saudáveis com risco hereditário (Vinberg, Miskowiak, & Kessing, 2013). Prejuízos nas FE surgiu como marcador somático para TDM também numa amostra com adultos (Lee et. al, 2012). Recaídas e recorrência de sintomas depressivos estão associados à dificuldade de iniciação e perseveração, tarefas que exigem funcionamento executivo preservado (Fossati, Ergis & Allilaire, 2002).

Alternativamente, tais déficits cognitivos podem estar relacionados às alterações neurais próprias do episódio depressivo, gerando danos que são como uma “cicatriz”, estando presente mesmo em estado eutímico (Rohde, Lewinsohn, & Seeley, 1990). A quantidade de episódios depressivos sofridos pelo indivíduo está associada à manutenção do comprometimento cognitivo durante a remissão dos sintomas (Kessing, 1998). A duração desses episódios,

também mostrou correlação negativa com funcionamento cognitivo (Elgamal et. al., 2010). Além de quantidade e duração dos episódios depressivos, existem outras variáveis moderadoras associadas ao desempenho neurocognitivo dos pacientes com TDM que merecem observação.

O sexo do indivíduo com TDM pode afetar de maneiras distintas seu desempenho cognitivo. Um estudo de imagem sugere que existem diferenças importantes na ativação, volume e lateralização de regiões cerebrais, principalmente as relacionadas à percepção e emoção, entre homens e mulheres (Postma, Jager, Kessels, Koppeschaar, & Van Honk, 2004). Mudanças hormonais têm importante influência sobre o funcionamento cognitivo, logo, períodos chave do ciclo menstrual ou condições como gravidez, devem ser considerados em estudos sobre desempenho neuropsicológico (Ahern & Semkowska, 2016).

A vulnerabilidade para desenvolver déficits cognitivos aumenta com a idade. Estudos demonstram que existe um declínio natural com o avançar do ciclo de vida na velocidade de processamento, memória, raciocínio e FE (Deary et. al, 2009; Lopes et. al, 2013) Além disto, a idade aumenta a susceptibilidade a desenvolver um TDM (Deary et. al, 2009). Inteligência pré-morbida e nível educacional também estão positivamente associados ao funcionamento neuropsicológico no TDM (Elgamal et. al., 2010; Plassman et. al., 2007) Variações fenotípicas como presença de sintomas psicóticos tem mostrado correlação positiva para comprometimento neuropsicológico mais grave e generalizado, parece haver uma elevada incidência de anormalidades do eixo HPA nesses casos (Fleming et. al., 2004; Politis et. al., 2004; Keller et. al., 2006).

Indivíduos hospitalizados ou com maior histórico de internações tem pior desempenho neurocognitivo quando comparado a pacientes ambulatoriais, além de serem mais propensos a episódios psicóticos (Purcell, Maruff, Kyrios & Pantelis, 1997). Pacientes com DRT tem maior susceptibilidade à internação e a estratégia mais utilizada para o tratamento destes pacientes é a substituição, combinação e potencialização de antidepressivos (Porter, Bourke & Gallagher, 2007).

Dentre as investigações que buscam comprovar o efeito de antidepressivos sobre a cognição dos indivíduos com TDM tem-se encontrado um efeito global de melhora (Herrera-Guzmán, Guzmán, Gudayol-Ferré & Herrera-Abarca, 2010; Raskin, Wiltse & Siegal, 2007; Constant et. al., 2005; Ferguson, Wesnes & Schwartz, 2003; Cassano, Puca, Scapicchio & Trabucchi, 2002). Porém, poucos estudos tem se interessado em investigar a relação entre antidepressivos e funções neuropsicológicas, na maioria dos casos a função cognitiva aparece como acessória na investigação, gerando dados inconclusivos.

Esta pesquisa por sua vez, se propõe a investigar implicações neurocognitivas de uma substância anestésica com potencial efeito antidepressivo, a cetamina, em suas duas formas: S+ e mistura racêmica, comparando os possíveis efeitos destas no desempenho executivo de pacientes com DRT, numa perspectiva longitudinal e prospectiva, com fim de atingir resultados robustos que embasem futuras práticas clínicas e medicamentosas.

## **Método**

Este artigo apresenta resultados parciais de um ensaio clínico randomizado, longitudinal, realizado pelo Serviço de Psiquiatria em parceria com o Laboratório de Pesquisa em Neuropsicologia Clínica e Cognitiva (NEUROCLIC), no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) e a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) no Hospital São Paulo entre Março de 2017 e Março de 2018.

## **Participantes**

Participaram do estudo 45 indivíduos maiores de 18 anos, com diagnóstico atual de Transtorno Depressivo Maior, segundo DSM-IV, confirmado pela equipe médica através da aplicação da versão brasileira do *Mini-International Neuropsychiatric Interview 5.0.0* (MINI-Plus) (Amorim, 2000). Todos apresentavam quadro clínico compatível com depressão resistente a tratamento, caracterizada por falha terapêutica após tratamento com antidepressivos em dose adequada durante o mínimo de 12 semanas, para tal aferição é utilizado o modelo quantitativo de *Massachusetts General Hospital-Antidepressant Treatment Response Questionnaire* (MGH-ATRQ) e a Escala de gravidade da depressão de Hamilton (HAM-D21) (Hamilton M, 1960).

Foram excluídos da amostra indivíduos em curso de tratamento com Eletroconvulsoterapia (ECT); indivíduos com cardiopatia descompensada; dependentes químicos; diagnóstico de psicose; pacientes com deficiência intelectual ou demência (Figura 1).

## **Procedimentos de coleta**

Fo realizada randomização de 1:1 entre o uso de cetamina (S+), dose padrão de 0,25mg/kg, e sua mistura racêmica, 0,5mg/kg. Ambas são administradas via intravenosa, cada infusão dura cerca de 40 minutos.

Os participantes foram submetidos a três avaliações neuropsicológicas, nas quais foram avaliadas as seguintes funções cognitivas: inteligência e funções executivas (memória operacional, controle inibitório e flexibilidade cognitiva). A primeira avaliação (Av1) ocorreu até 30 dias antes da infusão, nesta realiza-se a avaliação da inteligência, como medida de triagem, sendo inclusos na amostra apenas os participantes com QI a partir de 70, e avaliação das funções executivas. A segunda avaliação (Av2) ocorreu 24 horas após a infusão da Cetamina, sendo utilizados os mesmos instrumentos, com exceção da avaliação da inteligência. O mesmo procedimento ocorre na terceira avaliação (Av3) 7 dias após a infusão (Figura 1).

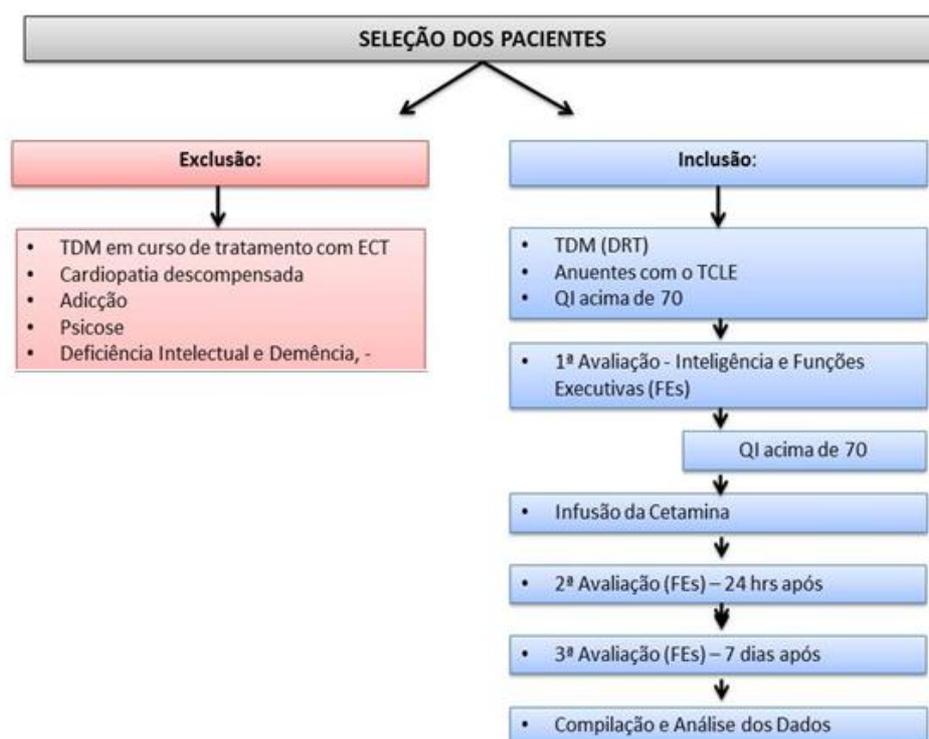


Figura 1. Critérios de seleção dos participantes e procedimentos.

## Instrumentos

A Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg - MADRS (Montgomery & Åsberg, 1979), foi utilizada para medida da eficácia antidepressiva da droga, escolhida por sua rápida aplicação, sensibilidade para detectar as mudanças nos sintomas depressivos dos pacientes ao

longo das semanas, e por sua aplicabilidade estendida a adultos e idosos (Dratcu et al, 1987; Zimmerman et al, 2004).

A avaliação do nível geral do funcionamento cognitivo foi realizada através da Escala Wechsler Abreviada de Inteligência - WASI: Subtestes Vocabulário e Raciocínio Matricial (Wechsler, 2014) com fim de triar de maneira breve os indivíduos da amostra, excluindo apenas os que tiveram escore inferior a 70.

A avaliação cognitiva das funções executivas foi realizada através do Five Digit Test – FDT (Sedó, De Paula e Malloy-Dinniz, 2007), da Escala de inteligência Wechsler para adultos - WAIS III: Subteste Dígitos Ordem Inversa (Wechsler, 2004) e do Teste Cubos de Corsi: Ordem Inversa (Kessels et. al, 2000).

O FDT é organizado em quatro fases: leitura, contagem, escolha e alternância. Nas duas primeiras fases são medidos processos atencionais automáticos e velocidade de processamento. Nas duas últimas fases do teste, exige-se o uso de processos atencionais controlados, pois dependem das funções executivas controle inibitório e flexibilidade cognitiva. Tempo e tipos de erros são considerados na medida. O FDT utiliza informações conflitantes sobre números e quantidades, baseado no paradigma stroop. Contudo, este instrumento supera a limitação do teste clássico de Stroop, pois reduz o efeito de interferência da escolarização formal, ou capacidade de leitura.

Foram avaliados quatro componentes da memória de trabalho, a alça fonológica e o executivo central mediado pela alça fonológica, no subteste Dígitos; o esboço visuoespacial e o executivo central mediado pelo esboço visuoespacial no teste Cubos de Corsi.

No subteste Dígitos o processamento fonológico da memória de trabalho é mais fortemente solicitado. Na ordem direta, é solicitado apenas o armazenamento temporário da informação verbal, enquanto na ordem inversa, por ser uma tarefa notadamente mais complexa, há uma maior demanda do executivo central, o indivíduo deve escolher uma estratégia de armazenamento dos dígitos, controlar distratores e manipular a informação de modo a apresentá-la de forma inversa.

Um bom desempenho no Teste de Cubos de Corsi envolve a capacidade de armazenar a sequência de estímulos visuoespaciais, bem como de sustentar e manipular a sequência memorizada, invertendo-a. Este teste é realizado também em duas subtarefas, na ordem direta, que avalia o esboço visuoespacial e na ordem inversa que avalia o executivo central mediado pelo esboço visuoespacial. A capacidade da memória operacional é definida pela extensão da maior série completada corretamente.

## **Análises de dados**

Foi realizada Anova de Friedman (1937), para mensurar a eficácia antidepressiva da cetamina e associação desta com os resultados cognitivos. Este teste é utilizado para dados não normalmente distribuídos, permitindo, um delineamento fatorial relacionado, que ocorre quando os mesmos participantes são usados em todas as condições, ou seja, utiliza de uma técnica de medidas repetidas que permite testar para o mesmo conjunto, condições ou momentos diferentes. Desta forma é possível medir a evolução de um quadro sintomatológico ou efeitos de medicamentos no tempo. Possibilitando a comparação dos escores da MADRS nos três momentos de avaliação (Av1 x Av2 x Av3), e o desempenho cognitivo dos participantes. A fim de compreender quais pares dos grupos são significativamente diferentes um do outro foi uma análise *post hoc* com o Teste de Wilcoxon.

Foi realizada uma regressão logística, a fim de estimar a probabilidade associada à ocorrência de uma melhora superior a 50% nos sintomas depressivos e os escores da avaliação cognitiva basal dos participantes e de investigar uma possível previsibilidade de melhora associada a um perfil cognitivo (escores semelhantes nas mesmas funções) entre os participantes. Este modelo foi escolhido devido a seu alto grau de confiabilidade bem como a facilidade de lidar com um conjunto de variáveis exploratórias.

## **Aspectos éticos**

Esta pesquisa segue as Diretrizes e Normas da Resolução 196/96 como também da declaração de Helsinki de 1989 sobre Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Os sujeitos participam do estudo somente após estar cientes dos objetivos e procedimentos a serem realizados e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos - UFBA. O TCLE está em concordância com as diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização Boas Práticas Clínicas (OMS, 2005).

## **Resultados**

Participaram deste estudo 45 indivíduos diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior em condição resistente a tratamento, usuários do serviço de psiquiatria do Hospital Prof. Edgard Santos e do Hospital São Paulo, com idades entre 18 e 82 anos (média: 49 anos) em sua maioria mulheres (65%). A renda familiar média dos participantes foi de 2,59 salários mínimos e a escolaridade média de aproximadamente 12 anos de estudo completos.

Estatísticas descritivas (Tabela 1) mostram que a pontuação média da MADRS passou de 32,98 na avaliação basal (Av1) para 15,98 após 24hs (Av2) e 15,43 em sua reaplicação após 7 dias (Av3). As diferenças dos escores nos três momentos de avaliação foram significativas ( $p = .000$ ). A partir dos dados estatísticos, podemos inferir que a cetamina reduz significativamente sintomas depressivos em pacientes com Depressão Resistente a Tratamento. As análises *post hoc* mostraram diferenças significativas ( $p < .00$ ) entre os escores da MADRS na Av1 e Av2, e entre a Av1 e Av3. Entre os grupos Av2 e Av3 essa significância não é observada. Tais resultados sugerem que o tempo de ação da substância é rápido, com efeito agudo nas primeiras 24hs e um efeito mais amortizado ao longo dos 7 dias, com manutenção da taxa de resposta.

Tabela 1. Eficácia antidepressiva da Cetamina (Evolução dos escores da MADRS)

	N	Média	Dp
<b>MADRS AV1</b>	45	32,98	8,149
<b>MADRS AV2</b>	45	15,98	19,773
<b>MARDS AV3</b>	45	15,43	13,385

As análises com os escores do FDT mostraram associação significativa para o teste Leitura ( $X^2 (2), 6,15, p = 0,046$ ); Inibição ( $X^2 (2), 10,76, p = 0,004$ ); Flexibilidade ( $X^2 (2), 10,79, p = 0,004$ ). Nas variáveis de medida de Memória Operacional Verbal, foram significativos apenas os resultados da Ordem Direta ( $X^2 (2), 11,28, p = 0,003$ ); e em Memória Operacional Visuoespacial, não houve diferenças significativas entre os escores nos três momentos de avaliação em nenhum dos subtestes (Tabela 02).

Tabela 02 – Evolução dos escores dos testes cognitivos.

	Av. 1	Av. 2	Av.3	Av1 x Av2 x Av3
	Media	Media	Media	Exact Sig.
<b>Velocidade de Processamento</b> (FDT – Leitura)	-1,19	-.68	-.50	.046

<b>Controle Inibitório</b> (FDT – Inibição)	-.073	-.30	-.25	.004
<b>Flexibilidade Cognitiva</b> (FDT – Flexibilidade)	-.01	.02	.04	.004
<b>Memória Operacional Verbal</b> (Dígitos Ordem Direta)	.05	.25	.48	.003
<b>Memória Operacional Verbal</b> (Dígitos Ordem Indireta)	-.10	.19	.14	.528
<b>Memória Operacional Visuoespacial</b> (Cubos Ordem Direta)	-.75	-.25	-.46	.057
<b>Memória Operacional Visuoespacial</b> (Cubos Ordem Indireta)	-.84	.63	.61	.317

Para avaliar a capacidade preditiva de cada variável cognitiva do modelo, a amostra foi dividida em dois grupos, dos “Respondedores”, que obtiveram diminuição na pontuação da MADRS pela metade ou mais na Av3, ou seja, os participantes que tiveram pelo menos 50% de remissão dos sintomas; e o grupo dos “Não respondedores”, que não obtiveram melhora, ou cuja remissão tenha sido inferior a 50% quando comparada a Av1, seguindo os critérios de resposta do instrumento (Montgomery & Asberg, 1979).

Para encontrar tais resultados foi realizada uma regressão logística que apontou poder preditivo de 78,7% das variáveis cognitivas, ou seja, a avaliação neuropsicológica foi capaz de prever satisfatoriamente quais participantes teriam melhor taxa de resposta (50% ou mais) ao tratamento com Cetamina (Tabela 03).

Através do Teste de Wald (Tabela 03) podemos observar que os coeficientes das variáveis não são nulos ( $Wald > 0$ ). Com a avaliação do intervalo de confiança da  $Exp(\beta)$  é possível perceber que todas as variáveis estão dentro do intervalo significativo (Lower - Upper) a 95% de confiança, logo todas as variáveis cognitivas contribuem significativamente para a previsão. Um desempenho médio ou superior em Inibição na Av1, por exemplo, foi capaz de prever uma chance 2,889% maior de o participante responder ao tratamento com a Cetamina, que aqueles que obtiveram um escore classificado com baixo ou muito baixo. Para a variável Flexibilidade essa porcentagem foi de 0,623% enquanto para Velocidade de Processamento, definido pelo escore do subteste Leitura, o  $\beta$  foi de 1,204%. O mesmo ocorreu para as funções memória operacional verbal ( $\beta = 0,705$ ) e memória operacional visuoespacial ( $\beta = 1,129$ ).

Tabela 03 – Regressão logística (Fator preditivo das variáveis cognitivas).

	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>
<b>F1_Velocidade de Processamento</b>	,186	,213	,762	1	,383
<b>F1_Inibição</b>	1,061	,530	4,000	1	,046
<b>F1_Flexibilidade</b>	-,474	,393	1,450	1	,228
<b>F1_Memória Operacional Verbal</b>	-,301	,346	,758	1	,384
<b>F1_Memória Operacional Visuoespacial</b>	,121	,370	,295	1	,353
<b>Constant</b>	1,454	,667	4,754	1	,029

## Discussão e considerações finais

Neste estudo, buscou-se analisar as implicações cognitivas do uso da cetamina em dose única subanestésica em pacientes com DRT. Para tal, foi realizada análise da eficácia antidepressiva da substância, medida através da comparação dos escores da MADRS nos três momentos de avaliação. Na Av1 os participantes alcançaram média de 32,98 pontos na escala, o que indica alta incidência de sintomas depressivos. Na Av2 (média = 15,98) realizada 24hrs após a infusão da cetamina, pode-se observar uma diminuição significativa deste escore, o que reforça a hipótese de efeito agudo da substância no organismo. Essa remissão de sintomas parece alcançar uma estabilidade, demonstrada pelos resultados da Av03 (média = 15,43), realizada 7 dias após a infusão. Desta forma, é seguro afirmar que a Cetamina possui eficácia antidepressiva, com maior efeito agudo (24hs) e manutenção dos resultados por um período mais prolongado (7 dias).

Os resultados apontaram que o desempenho cognitivo melhorou concomitante a remissão sintomatológica, medida pela MADRS, nos domínios: velocidade de processamento ( $X^2(2)$ , 6,15,  $p = 0,046$ ); inibição ( $X^2(2)$ , 10,76,  $p = 0,004$ ) e flexibilidade ( $X^2(2)$ , 10,79,  $p = 0,004$ ). Na avaliação da memória operacional foi encontrada associação significativa entre a eficácia antidepressiva apenas para os escores do subteste dígitos na ordem direta ( $X^2(2)$ , 11,28,  $p = 0,003$ ) que avalia o alça fonológica da memória de trabalho. Tais resultados estão em concordância com os estudos de Scheidegger et al. (2016) que apontam diminuição da reminiscência de conteúdos depressivos e melhor controle de interferências emocionais após uso da Cetamina por pacientes com TDM.

Para avaliar a influência do desempenho cognitivo basal na resposta ao tratamento, foi realizada regressão logística para comparação das classificações de sintomas na Av1, e a classificação da Av3. Àqueles participantes que tiveram remissão dos sintomas depressivos inferior a 50% compuseram o grupo “Não respondedores”, e os demais o grupo “Respondedores”. Os resultados mostraram associação direta entre o desempenho das funções executivas e maior eficácia antidepressiva da Cetamina (acima de 50% de remissão dos sintomas), logo, a avaliação neuropsicológica das FEs e da Velocidade de Processamento foi capaz de acertar em 78,7% das vezes o nível de resposta ao tratamento. Dentre as FEs o maior poder preditivo foi o do Controle Inibitório ( $\beta = 2,889$ ), porém todas as funções demonstraram boa associação com a resposta terapêutica. A Velocidade de Processamento ( $\beta = 1,204$ ) também atuou como importante preditor da resposta terapêutica, em concordância com os estudos de Murrough et al. (2013, 2014) e Shiroma (2014). Logo, maiores prejuízos nestas funções diminuem as chances de melhor resposta ao tratamento com a Cetamina.

Estes resultados sugerem que o mecanismo de ação da cetamina interfere no funcionamento executivo dos indivíduos. Uma explicação possível para este fenômeno é de que haja efeito da cetamina sobre a regulação de neurotransmissores de regiões importantes como o estriado e o córtex pré-frontal (Cervenka et al, 2008; Cropley et al , 2006). O racional para este fenômeno é de que o tratamento com cetamina modifique positivamente o funcionamento executivo dos indivíduos com depressão resistente ao tratamento, e que as FEs têm forte associação com o padrão de resposta ao tratamento, podendo atuar inclusive como preditores da resposta terapêutica.

Este estudo possui limitações como o tamanho da amostra, que dado o desenho de pesquisa, o número de participantes teve que ser limitado ao período de coleta. A investigação se restringe a apenas uma aplicação da Cetamina (05mg/kg), não sendo possível dizer se os resultados encontrados se manteriam num tratamento com maior período ou frequência de infusões. Outra limitação importante diz respeito a dificuldade de encontrar estudos anteriores que compartilhem o objetivo de investigar as implicações da Cetamina no funcionamento executivo. Além disso, devido a grande variabilidade de condições clínicas, bem como o uso de diferentes instrumentos de medida cognitiva nos estudos sobre o tema, a comparação dos resultados deste estudo clínico com o de estudos anteriores muitas vezes não foi possível.

Em suma, a Cetamina mostrou ser uma droga efetiva sobre a mudança do aspecto cognitivo, quando em dose única subanestésica, trazendo melhoria às funções cognitivas avaliadas, com efeito agudo mais significativo e manutenção destes por uma semana. A

avaliação cognitiva mostrou-se relevante para identificação das melhorias e predição das chances de melhor resposta ao tratamento de cada indivíduo, porém são necessários mais estudos, a fim de investigar se a eficácia antidepressiva e os efeitos cognitivos são mantidos após sucessivas infusões e por um tempo mais prolongado.

## Referências

- Ahern E. & Semkowska M. (2016) Cognitive Functioning in the First-Episode of Major Depressive Disorder: A systematic review and meta-analysis. In: *Neuropsychology; Advance online publication.*
- American Psychiatric Association (2014) Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 [Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento et al.] 5. ed. Porto Alegre: Artmed.
- Amorim P. (2000) Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 22:106-15.
- Berman RM, Capilello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS & Krystal JH. (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. In: *Society of Biological Psychiatry*; 47: 351 – 354.
- Bora, E., Harrison, B.J., Yücel, M. & Pantelis, C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a metaanalysis. In: *Psychological Medicine*; 26:1 -10.
- Casacalenda N., Perry J.C., Looper K. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. (2002) *Am J Psychiatry.* 159(8):1354-60.
- Cassano G.B., Puca F., Scapicchio P.L. & Trabucchi M. (2002). Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. In: *Journal Clinical Psychiatry*; 63(5):396-402.

- Constant E.L., Adam S., Gillain B., Seron X., Bruyer R. & Seghers A. (2005) Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. In: *Depress Anxiety*.21(2):78-89
- Deary I.J., Corley J., Gow A.J., Harris S.E., Houlihan L.M., Marioni R.E., Penke L., Rafnsson S.B. & Starr J.M. (2009) Age-associated cognitive decline. In: *British Medical Bulletin* ; 92: 135–152
- Diamond, A. (2013). Executive functions. In: *Annual review of psychology*. 64: 135-168.
- Dias N.M., Gomes C.M.A, Rappold C.T., Fioravanti-Bastos A.C.M., Pires E.U., Carreiro L.R.R. e Seabra A.G. (2015) Investigação da estrutura e composição das funções executivas: análise de modelos teóricos. In: *Ver. Psicologia Teoria e Prática*, 17 (2), 140 – 152.
- Dias N.M., Menezes A. e Seabra A.G. (2010) Alterações das funções executivas em crianças e adolescentes. In: *Estudos interdisciplinares em Psicologia, Londrina*, v. 1, n. 1, p. 80 – 95.
- Elgamal S., McKinnon M.C., Ramakrishnan K., Joffe R.T. & MacQueen G. (2010) Successful computer-assisted cognitive remediation therapy in patients with unipolar depression: a proof of principle study. In: *Psychological Medicine*, 37, 1229 – 1238.
- Ferguson J.M, Wesnes K.A & Schwartz G.E. (2003) Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. In: *Int. Clinical Psychopharmacology*;18(1):9-14.
- Fleming S.K., Blasey C. & Schatzberg A.F. (2004) Neuropsychological correlates of psychotic features in major depressive disorders: a review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry Res*, 38:27 - 35.
- Fossati P, Ergis A.M. & Allilaire J. F. (2002) Executive functioning in unipolar depression: a review. In: *Encephale*, 28 (2): 97 – 107
- Gomez, C. H. P., Mingatto, G. C., Gonçalves, M. Uso de quetamina em baixa dose e infusão única no tratamento da depressão grave (2017): 22.
- Hamilton M. (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 23:56-62
- Keller J., Flores B.H., Gomez R.G., et. al. (2006) Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major Depression. *Biological Psychiatry*; 60:275 - 281
- Kessels, R.P., van Zandvoort, M.J., Postma, A., Kappelle, L.J. & de Haan, E.H. (2000) The Corsi block-tapping task: standardization and normative data. In: *Appl Neuropsychol*. 7 (4): 252 – 258.

- Krishnan V. & Nestler E.J. (2008) The molecular neurobiology of depression. *Nature*; 455: 894–902.
- Lee E, Della Selva MP, Liu A. Himelhoch S. (2014) Ketamine as a Novel Treatment for Major Depressive Disorder and Bipolar Depression: A Systematic Review and Quantitative Meta-analysis. In: *General Hospital Psychiatry*.
- Lee R.S.C., Hermens D.F., Porter M.A. & Redoblado-Hodge, M.A. (2012) A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. In: *Journal of Affective Disorders* 140: 113 – 124.
- Lepine B.A., Moreno R.A., Campos R.N., Couttolenc B.F. (2012) Treatment-resistant depression increases health cost and resource utilization. In: *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2012; 34: 379 – 388.
- Li, C.T., Chen, M. H., Lin, W. C., Hong C.J., Yang, B. H., Liu, R.S., Tu, P. C. & Su, T. P. (2016). The Effects of Low-Dose Ketamine on the Prefrontal Cortex and Amygdala in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Study. *Human Brain Mapping* 37:1080–1090.
- Lopes F, Nascimento L, Esteves S, Terroso B, Argimon L. (2013) Funções executivas idosos com depressão. In: *Cuadernos de Neuropsicologia. Panamerican Journal of Neuropsychology*, vol. 7 2: 72-86.
- Luft, A.; Mendes, F. F. S(+). Cetamina em Baixas Doses: Atualização. (2005) *Rev Bras Anesthesiol.* 55: 4: 460 - 469.
- Malloy, P., Bihrlle, A., Duffy, M., & Cimino, C. (1993). The orbitomedial frontal syndrome. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 8(3), 185-201.
- Marije aan het Rot, K. A., Collins, J. W., Murrrough, A. M., Perez, D. L., Reich, D. S. Charney, and Sanjay J. M. (2010) Safety and Efficacy of Repeated-Dose Intravenous Ketamine for Treatment-Resistant Depression *BIOL PSYCHIATRY*; 67:139–145.
- Mathews DC, Henter ID, Zarate CA. Targeting the glutamatergic system to treat major depressive disorder: rationale and progress to date. (2012) *Drugs.*;72:1313–1333.
- McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yathan LN & Lam RW. (2015) A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. In: *Psychological Medicine*; 45: 693-704.

- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. In: *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100
- Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, aan het Rot M, Collins KA, Mathew SJ, Charney DS, Iosifescu DV (2013a) Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 74:250–256.
- Murrough JW, Wan LB, Iacoviello B, Collins KA, Solon C, Glicksberg B, Perez AM, Mathew SJ, Charney DS, Iosifescu DV, Burdick KE. Neurocognitive effects of ketamine in treatment-resistant major depression: association with antidepressant response. (2013b) *Psychopharmacology (Berl)*. 231: 481–488.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS (2005). IV Conferência Pan-Americana para harmonização da regulamentação farmacêutica. República Dominicana.
- Paul I.A., Skolnick P. Glutamate and depression: Clinical and preclinical studies. (2003) *Ann N Y Acad Sci* 1003:250–272.
- Plassman, B., Langa, K., Fisher, D., Heeringa, S., Weir, D., Ofstedal, M., et al. (2007). Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics and Memory Study. *Neuroepidemiology*, 29, 125-132.
- Politis A, Lykouras L, Mourtzouchou P, Christodoulou G.N. (2004) Attentional disturbances in patients with unipolar psychotic depression: a selective and sustained attention study. In: *Comprehensive Psychiatry*; 45: 452 – 459.
- Porter R.J., Bourke C. & Gallagher P. (2007) Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. In: *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 41 (2): 115 – 128.
- Postma, A., Jager, G., Kessels, R. P., Koppeschaar, H. P., & van Honk, J.(2004). Sex differences for selective forms of spatial memory. In: *Brain and Cognition*, 54, 24–34
- Pozzi L; Dorocic I.P; Wang X; Carlén M & Meletis K. (2014). Mice lacking NMDA receptors in Parvalbumin Neurons display normal depression-related behavior and response to antidepressant action of NMDAR antagonists. *Plos One*.9(1):e83879.
- Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C.(1997) Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychology Medical*; 27:1277 -1285.

- Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A., et al. (2007) Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. In: *J Psychiatry*; 164(6):900-909.
- Rocha, F. L., Hara, C., Barbosa, I. G., Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária (2016) *Diagn Tratamento*.21(1):3-16.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longerterm outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. (2006) *Am J Psychiatry*.;163(11):1905-17.
- Sarin LM, Porto JAD *Atypical antipsychotics in treatment refractory depression*. (2009) *J Bras Psiquiatr*.;58(2):73-78.
- Scheidegger M, Henning A, Walter M, Boeker H, Weidegan A, Seifritz E & Grimm S. (2016) Effects of ketamine on cognition-emotion interaction in the brain. In: *Neuroimage*. 124; 8 – 15.
- Sedó M, de Paula JJ, Malloy-Diniz LF. *O Teste dos Cinco Dígitos*. São Paulo: Hogrefe; 2015.
- Shiroma, P. R., Albott, C. S., Johns B., Thuras P., Wels, J. Lim and K. O. Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression (2014) *International Journal of Neuropsychopharmacology* 17, 1805–1813.
- Souery D, Amsterdam J, De Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. (1999) Treatment resistant depression: Methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*. 9:83-91.
- Stevens, J. (1992). *Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences*, 2nd ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Thase M.E. (2004) Introduction: the dual-action debate: does pharmacology matter? In: *J Clin Psychiatry*; 65: 3 – 4.
- Vinberg, M., Miskowiak, K. W., & Kessing, L. V. (2013). Impairment of executive function and attention predicts onset of affective disorder in healthy high-risk twins. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74, e747–e753.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de Inteligência Wechsler para Adultos 3ª Edição - WAIS-III. Adaptação brasileira*: Villena, M.C. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Wechsler, D. (2014) *Escala Wechsler Abreviada de Inteligência – WASI. Adaptação Brasileira*: Clarissa Marcelli Trentini, Denise Balem Yates, Vanessa Stum Heck. São Paulo: Casa do Psicólogo – Pearson.

Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of the N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. (2006) Arch Gen Psychiatry.;63:856–864.

## CONCLUSÃO

Neste estudo, buscou-se avaliar os efeitos da cetamina (S+) e sua mistura racêmica sobre o funcionamento executivo de um grupo de indivíduos com depressão resistente ao tratamento. Os resultados encontrados nos dois artigos foram convergentes em relação a eficácia da cetamina sobre o funcionamento executivo, além da confirmação do poder preditivo destas funções na taxa de resposta ao tratamento. Utilizando por referência os objetivos e hipóteses já previamente apresentadas neste estudo, os principais resultados estão sumarizados a seguir:

- 1) A cetamina atuou positivamente na remissão dos sintomas depressivos. Conforme apontado pelas análises de comparação dos escores da MADRS nos três momentos de avaliação;
  - a. Houve destaque para a melhoria dos sintomas em curto prazo, medida 24 horas após a infusão, e uma manutenção deste resultado pelo prazo de 7 dias.
- 2) A remissão dos sintomas depressivos foi acompanhada pelo incremento dos resultados cognitivos para as funções, inibição, flexibilidade e memória operacional verbal (alça fonológica). Os resultados sugerem que a Cetamina atuou positivamente sobre o desempenho das FEs no grupo de indivíduos com DRT.
  - a. Dentre as três funções executivas nucleares medidas, controle inibitório foi o que mostrou maior associação com a remissão dos sintomas.
  - b. Melhor desempenho na avaliação das FEs foi observado 24hs após a infusão, o que sugere que a Cetamina teve efeito agudo também nas medidas cognitivas.

- 3) No grupo de respondedores, i.e., aqueles que tiveram remissão de sintomas depressivos maior ou igual a 50%, o funcionamento executivo foi capaz de prever 78,7% dos resultados da MADRS após a infusão, ou seja, foram capazes de prever a resposta ao tratamento. Os resultados apontaram para uma associação entre FEs e remissão de sintomas no tratamento com a Cetamina.
  - a. Inibição foi a função executiva com maior poder preditivo. Os participantes que tiveram bom desempenho na avaliação desta função tiveram melhor prognóstico no tratamento.

Em conjunto, os resultados da presente investigação apontam para efeitos positivos do tratamento da cetamina sobre o funcionamento executivo de pacientes com Depressão Resistente a Tratamento.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cetamina em dosagem subanestésica (0,5mg/kg) mostrou-se eficaz na redução dos sintomas depressivos, mensurados através da escala MADRS. Além de início rápido, até 24hs após infusão, e boa tolerabilidade. Estes resultados foram acompanhados por melhora no desempenho das funções executivas dos participantes, o que sugere uma relação positiva entre o tratamento e os resultados cognitivos. A inibição, flexibilidade e memória operacional verbal tiveram ganhos significativos com a infusão.

Em concordância com a revisão de literatura apresentada no artigo I, as funções executivas mostraram poder de predição de 78,7% na resposta ao tratamento com Cetamina. A remissão dos sintomas na MADRS é indicada pela diminuição do escore em pelo menos 50%, e nestes casos um melhor desempenho nos testes de medida das funções executivas esteve diretamente relacionado.

Prejuízos nas funções executivas também foram identificados entre os participantes. De acordo com a literatura, a redução da capacidade de manter ativamente representações mentais, como manutenção de regras e objetivos pode estar por trás da maior dificuldade em tarefas de memória de trabalho, inibição e flexibilidade nos participantes (Snyder, 2014).

A interpretação mais parcimoniosa para tais resultados, basea-se na investigação de variáveis latentes. Numa revisão do seu modelo de funções executivas, Miyake e Friedman (2017), sugerem que exista uma função comum às FE, esta envolveria a capacidade de manter ativamente informações relacionadas a metas e utiliza-las sem se deixar influenciar por processamentos de nível inferior. Um estudo com a análise de variáveis latentes também concluiu que os sintomas depressivos estavam associados a uma fraca função executiva comum (Sabella, Miyake, Friedman, Young e Hewitt, 2014). O controle inibitório porém, se correlacionou significativamente com este fator executivo comum, sendo isomórfica a este (Miyake & Friedman, 2017). Ou seja, a inibição é requisito fundamental para o funcionamento

das demais funções nucleares, assim o racional para este fato é que todas as tarefas executivas requerem algum nível de inibição.

No presente estudo, as FE nucleares mostraram bom poder preditivo para adesão ao tratamento com Cetamina, porém, o controle inibitório teve melhor resultado. Isto reforça os resultados demonstrados na literatura sobre cognição e depressão, onde prejuízos do paciente com TDM concentram-se numa inabilidade em desengajar-se de material com conteúdos emocionais negativos e em redirecionar o foco atencional. Estes déficits podem resultar muitas vezes em ruminação e aumento de elaboração de conteúdo e pensamentos negativos, e melancolia (Duncan, McClelland & Acock, 2017; Joormann, & Gotlib, 2010).

Uma metanálise com 113 estudos, apontou o controle inibitório como a FE mais significativamente associada aos sintomas depressivos, quando comparada a memória de trabalho verbal ou flexibilidade (Snyder, 2014). Outros estudos propuseram a inibição como fator central do funcionamento executivo (Hall & Fong, 2015; Valian, 2015). Logo, a hipótese é que a depressão teria um efeito mais acentuado sobre a inibição quando comparado com memória de trabalho e flexibilidade.

A baixa correlação encontrada nos resultados de memória operacional visuoespacial pode ser justificada pela impureza da tarefa. Esta parece inevitável nas tarefas que avaliam funções executivas, pois envolvem o controle de processos de nível inferior, não executivos, que podem influenciar o desempenho na função executiva de interesse. Neste estudo, utilizamos apenas uma medida de memória de trabalho visuoespacial. Este instrumento pode ter sido insuficiente para atestar a correlação com a remissão dos sintomas depressivos. Para remover tal influencia, seria necessário melhor controle da variável latente, através de múltiplas medidas da mesma função, que poderia auxiliar na exclusão do erro aleatório devido a processos inferiores.

No contexto dos estudos neuropsicológicos sobre a organização funcional das habilidades cognitivas, as funções executivas tem ganhado destaque. As funções executivas são recrutadas em diversas tarefas cognitivas, por implicarem uma rede frontal-parietal indispensável ao funcionamento neurocognitivo (Fedorenko, Duncan & Kanwisher, 2013). Uma melhor compreensão da natureza dos déficits de funções executivas associados ao TDM, também pode ter implicações para o refinamento dos modelos explicativos das funções executivas. Adicionalmente, pode ajudar a compreender de que forma as funções executivas se relacionam com a manutenção da remissão dos sintomas depressivos, e contribuir com a investigação de novos tratamentos para o TDM, como no caso da Cetamina.

## Limitações do estudo

Este estudo é um recorte de um projeto de caráter multicêntrico, interdisciplinar e prospectivo, cujo recrutamento de participantes teve início em Março de 2017. Alguns pontos relevantes não foram contemplados no presente estudo, principalmente devido ao período reduzido de investigação em função do cronograma geral do projeto. Por exemplo, não foi possível até a presente elaboração deste relatório e das análises contantes do mesmo a quebra da cegueira, que tornaria possível comparar a não inferioridade da esketamina (S+) e SR, e avaliar quais das duas substâncias teve melhor efeito sobre o funcionamento executivo. O número limitado de participantes da amostra também pode ter sido um limitador no que tange a resultados em funções cognitivas, dada a amplitude em resultados de testes neuropsicológicos. Devido aos critérios de exclusão da amostra aplicados, podemos dizer que os resultados deste estudo só podem ter validade preditiva para certos subgrupos de pacientes e formato de tratamento. Não foi possível avaliar estatisticamente a influência das variáveis moderadoras, dentre elas o histórico medicamentoso dos participantes, que pode ter influenciado o desempenho dos participantes nas avaliações neuropsicológicas e a resposta ao tratamento com cetamina.

O desenho de infusão única não oportunizou a investigação dos efeitos cognitivos após sucessivas infusões de cetamina, o que reforça um gap na literatura sobre o tema, que dispõe de poucos estudos com desenho de infusões múltiplas. Outra limitação diz respeito ao monitoramento dos efeitos da infusão da cetamina encerrarem-se sete dias após o tratamento, o que não possibilitou investigar se os ganhos executivos se mantiveram após esse período, ou mesmo se houveram déficits em longo prazo.

Apesar das limitações aqui identificadas, este estudo representa um importante marco nos estudos sobre Depressão. O estudo dos aspectos neuropsicológicos dos transtornos mentais tem permitido a aproximação das neurociências com a psiquiatria. A busca por tratamentos

mais eficazes tem se pautado, dentre outras coisas, na investigação dos aspectos neurofuncionais, entendendo a complexidade desta patologia e como esta afeta o indivíduo em múltiplas esferas do desenvolvimento. A cognição é parte vital deste processo. Futuras investigações também com intervenções não farmacológicas associadas ao tratamento medicamentoso poderão contribuir para o conhecimento sobre efeitos neuropsicológicos do TDM, bem como fornecer recursos para a prevenção de eventuais sequelas cognitivas, além de auxiliar no prognóstico de pacientes com este transtorno.

## REFERÊNCIAS

- Ahern E. & Semkowska M. (2016) Cognitive Functioning in the First-Episode of Major Depressive Disorder: A systematic review and meta-analysis. In: *Neuropsychology; Advance online publication*.
- Alexopoulos GS, Kiosses DN, Klimstra S, Kalayam B, Bruce ML. (2002). Clinical presentation of the ‘depression-executive dysfunction syndrome’ of late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 10: 98–106.
- Alexopoulos GS. (2001). The depression-executive dysfunction syndrome of late life: a specific target for D3 agonists? *Am J Geriatr Psychiatry* 9: 22–29.
- Almeida, E.B., Alves, L.C., de Paula, L.A., Souza, E.F.L., Araujo, C.L., Vieira, V.B., Valois, A.J.O., Lucena, R.S.S. & Araújo, F.S. (2009) Diagnóstico em Neuropsiquiatria: As contribuições das técnicas de neuroimagem. In: *Neurobiologia*, 72 (1): 63 – 74.
- American Psychiatric Association (2014) Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 [Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento et al.] 5. ed. Porto Alegre: Artmed.
- Amorim P. (2000) Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 22:106-15.
- Anderson, V. Executive Function in Children: Introduction, In: *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 8:2, 69-70.
- Andrade, M.V., Santos S, F.H. & Bueno, O.F.A. *Neuropsicologia Hoje*, São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda, 2004.
- Ávila, R.. & Bottino, C. M. C. (2008). Atualização sobre alterações cognitivas em idosos com síndrome depressiva. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(4), 316-320.

- Ayala, A. (2002) Antagonistas do hormônio liberados da corticotrofina: Atualização e Perspectivas. In: Arq. Bra. Endocrinol Metab, vol 46, nº 6.
- Baddeley, A. & Hitch, G.(1974) Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, v. 8, n. 4, p. 485-493.
- Baddeley, A. (2011) Memória de Trabalho. In: Baddeley A, Anderson MC & Eysenck MW. *Memória*. vol.1, p. 54-82. Porto Alegre: Artmed.
- Belujon P, Grace AA. Restoring mood balance in depression: ketamine reverses deficit in dopamine-dependent synaptic plasticity. *Biol Psychiatry* 2014;.76:927–936.
- Berman RM, Capilello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charneu DS & Krystal JH. (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. In: *Society of Biological Psychiatry*; 47: 351 – 354.
- Bora, E., Harrison, B.J., Yücel, M. & Pantelis, C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a metaanalysis. In: *Psychological Medicine*; 26:1 -10.
- Bortolato B., Miskowiak K.W., Kohler C.A., Maes M., Fernandes B.S., Berk M. & Carvalho A.F. (2016) Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? In: *BMC Medicine*; 14:9.
- Bradshaw, J. L. (2001). *Developmental disorders of frontoestriatal sytem: Neuropsychological, neuropsychiatric and evolutionary perspectives*. Philadelphia: Thaylor & Francis Inc.
- Bressan, R. A. & Pilowsky, L. (2003). Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. *Rev. Bras. Psiquiatria*. Vol.25, n.3, pp.177-183.
- Brickner, R. M. (1934). An interpretation of frontal lobe function based upon the study of a case of partial bilateral frontal lobectomy. *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 13, 259-351.
- Cassano G.B., Puca F., Scapicchio P.L. & Trabucchi M. (2002). Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. In: *Journal Clinical Psychiatry*; 63(5):396-402.
- Chamberlain, S.R. & Sahakian, B.J. (2004) Cognition in mania and depression: Psychological models and clinical implications. In: *Current Psychiatry Reports*, 6:451 – 458.
- Constant E.L., Adam S., Gillain B., Seron X., Bruyer R. & Seghers A. (2005) Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. In: *Depress Anxiety*.21(2):78-89

- Dawson, P., & Guare, R. (2010). *Executive Skills in Children and Adolescent: A Practical Guide to Assessment and Intervention* (2th ed.). New York, NY: The Guilford Press.
- Deary I.J., Corley J., Gow A.J., Harris S.E., Houlihan L.M., Marioni R.E., Penke L., Rafnsson S.B. & Starr J.M. (2009) Age-associated cognitive decline. In: *British Medical Bulletin* ; 92: 135–152
- Delaloye, C., Moy, G., de Bilbao, F., Baudois, S., Weber, K., Hofer, F., & Gold, G. (2010). Neuroanatomical and neuropsychological features of elderly euthymic depressed patients with early-and-late-onset. In: *Journal of the Neurological Sciences*, 299(1-2), 19-23.
- Diamond, A. (2013) Executive functions. In: *Annual review of psychology*. 64: 135-168.
- Dias N.M., Gomes C.M.A, Rappold C.T., Fioravanti-Bastos A.C.M., Pires E.U., Carreiro L.R.R. e Seabra A.G. (2015) Investigação da estrutura e composição das funções executivas: análise de modelos teóricos. In: *Ver. Psicologia Teoria e Prática*, 17 (2), 140 – 152.
- Dias N.M., Menezes A. e Seabra A.G. (2010) Alterações das funções executivas em crianças e adolescentes. In: *Estudos interdisciplinares em Psicologia*, Londrina, v. 1, n. 1, p. 80 – 95.
- Domino, E. F. (2010). Taming the ketamine tiger. *Anesthesiology*. 113 (3): 678-684.
- Drevets W.C, Price J.L, Bardgett M.E, Reich T, Todd R.D, Raichle M.E. (2002) Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. In: *Pharmacol Biochem Behav* 7:431-7.
- Duncan, R. J., McClelland, M. M., & Acock, A. C. (2017). Relations between executive function, behavioral regulation, and achievement: Moderation by family income. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 49, 21-30.
- Dunkin JJ, Leuchter AF, Cook IA, et al. 2000. Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 60: 13–23.
- Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 327–337.
- Eisenberg, D.P., & Berman, K. F. (2010). Executive Function, Neural Circuitry, and Genetic Mechanisms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), p. 258-277.
- Elderkin-Thompson V., Kumar A., Bilker W. B., Dunkin J.J., Mintz J. et. al. (2003). Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(5), 529-549.

- Elgamal S., McKinnon M.C., Ramakrishnan K., Joffe R.T. & MacQueen G. (2010) Successful computer-assisted cognitive remediation therapy in patients with unipolar depression: a proof of principle study. In: *Psychological Medicine*, 37, 1229 – 1238.
- Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*, 35(12), 1731-1741.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C., & Barraquer-Boras, L. I. (2000). Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Revista de Neurología*, 31(6), 566-577.
- Evans S. W., Owens J. S., Bunford N. (2013). Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 43 527–551.
- Fan H; Sun X; Guo W; Zhong A; Niu W; Zhao L; Dai Y; Guo Z; Zhang L & Lu J. (2014). Differential expression of microRNA in peripheral blood mononuclear cells as specific biomarker for major depressive disorder patients. *J Psychiatr Res.* 59:45-52.
- Ferguson J.M, Wesnes K.A & Schwartz G.E. (2003) Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. In: *Int. Clinical Psychopharmacology*;18(1):9-14.
- Fleming S.K., Blasey C. & Schatzberg A.F. (2004) Neuropsychological correlates of psychotic features in major depressive disorders: a review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry Res*, 38:27 - 35.
- Fossati P, Ergis A.M. & Allilaire J. F. (2002) Executive functioning in unipolar depression: a review. In: *Encephale*, 28 (2): 97 – 107
- Fuentes, D., Malloy-Diniz, L., Camargo, C., Cozenza, R. et. al. (2014). *Neuropsicologia – Teoria e Prática*. Porto Alegre: Artmed.
- Galioto, R., Tremont, G., Blum, A. S., LaFrance, W. C., Crook, C. L & Davis, J. D. (2016) Depressive Symptoms Contribute to Executive Deficits in Temporal Lobe Epilepsy. In: *Journal Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.
- Gazzaniga, M. S., Ivry , R. B., & Mangun, G. R. (2006). *Neurociência cognitiva: A biologia da mente*. Porto Alegre, RS: Artmed.
- Gazzaniga, M., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (1998). *Cognitive neuroscience. The biology of the mind*. New York: WW Norton. Disponível em: <https://pt.scribd.com/doc/298473401/Cognitive-Neuroscience-the-Biology-of-the-Mind-Gazzaniga>.

- George M.S, Lisanby S.H, Avery D, et al. (2010) Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*; 67(5):507–16.
- Gil, R.(2014). *Neuropsicologia*. 4.ed. São Paulo: Santos. p.1-19.
- Gomes, N. (2016) *Ambiente familiar e funções executivas de crianças com epilepsia rolândica* - Salvador,200 f.:il
- Hamdan A.C. e Pereira A.P.A. (2008) Avaliação Neuropsicológica das Funções Executivas: Considerações Metodológicas. In: *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 22: 386 – 393.
- Hamilton M. (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 23:56-62
- Hammar Å, Ardal G.(2009). Cognitive functioning in major depression: A summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3:1–7.
- Hebb, D. O. (1939). Intelligence in man after large removals of cerebral tissue: Report of four left frontal lobe cases. *The Journal of General Psychology*, 21(1), 73-87.
- Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Abarca JE, et al.(2010) Major depressive disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with major depressive disorder in recovery. In: *Journal Affect Disorders*. 123:341-350.
- Howes O, Bose S, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Stahl D et al. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 885–886.
- Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P et al.Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 13–20.
- Joormann J. (2010). Cognitive inhibition and emotion regulation in depression. *Current Directions in Psychological Science*, 19:161–166.
- Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression: relation to cognitive inhibition. *Cognition and Emotion*, 24(2), 281-298.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of four current understanding. *Neuropsychological Review*, 17(3), p. 213-233.
- Karpov, B., Luria, A., & Yarbus, A. (1968). Disturbances of the structure of active perception in lesions in the posterior and anterior regions of the brain. *Neuropsychology*, 6(2), 157-166.

- Keller J., Flores B.H., Gomez R.G., et. al. (2006) Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major Depression. *Biological Psychiatry*; 60:275 - 281
- Kessels, R.P., van Zandvoort, M.J., Postma, A., Kappelle, L.J. & de Haan, E.H. (2000) The Corsi block-tapping task: standardization and normative data. In: *Appl Neuropsychol.* 7 (4): 252 – 258.
- Kiosses DN, et al. Executive dysfunction and disability in elderly patients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001;9(3):269–74.
- Kluwe-Schiavon, Bruno, Viola, Thiago Wendt and Grassi-Oliveira, Rodrigo Modelos teóricos sobre construto único ou múltiplos processos das funções executivas. *Neuropsicologia Latinoamericana*, 2012, vol.4, no.2, p.29-34. ISSN 2075-9479
- Koffler, S.P., Hampstead, B.M., Irani, F., Tinker, J., Kiefer, R.T., Rohr, P. & Schwartzman, R.J. (2007). The neurocognitive effects of 5-day anesthetic ketamine for the treatment of refractory Complex Regional Pain Syndrome. In: *Archives of Clinical Neuropsychology* , 22 , 719 – 729.
- Kohrs R. & Durieux M.E (1998). Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*, 87:1186-1193.
- Kokkinou M., Ashok A.H. & Howes O.D. (2017). The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry* (2017) 00, 1–11.
- Krishnan V. & Nestler E.J. (2008) The molecular neurobiology of depression. *Nature*; 455: 894–902.
- Kubu, C. S., Brelie, T., Butters, M. A., Deckersbach, T. et. al. (2016). Cognitive outcome after ventral capsule/ventral striatum stimulation for treatment-resistant major depression. In: *Journal Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*
- Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesthesia, Essays and Researches.* 2014;8(3):283-90.
- Lee E, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. (2014) Ketamine as a Novel Treatment for Major Depressive Disorder and Bipolar Depression: A Systematic Review and Quantitative Meta-analysis. In: *General Hospital Psychiatry.*
- Lee R.S.C., Hermens D.F., Porter M.A. & Redoblado-Hodge, M.A. (2012) A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. In: *Journal of Affective Disorders* 140: 113 – 124.

- Lent, R.(2001) Cem bilhões de neurônios:conceitos fundamentais da neurociência. São Paulo: Atheneu.
- Lepine B.A., Moreno R.A., Campos R.N., Couttolenc B.F. (2012) Treatment-resistant depression increases health cost and resource utilization. In: Rev. Bras. Psiquiatr. 2012; 34: 379 – 388.
- Leyman L., De Raedt R., Vanderhasselt M.A. & Baeken C.(2011) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral pré-frontal córtex on the attentional processing of emotional information in major depression: a pilot study. In: Psychiatry Res. 30; 185 (1-2): 102 – 107.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Loix, S., De Kock M. & Henin, P. (2011) The anti-inflammatory effects of ketamine: State of the art. In: Acta Anaesthesiologica Belgica; 62 (1): 47-58.
- Lopes F, Nascimento L, Esteves S, Terroso B, Argimon L. (2013) Funções executivas idosos com depressão. In: Cuadernos de Neuropsicologia. Panamerican Journal of Neuropsychology, vol. 7 2: 72-86.
- Lucena, R. (2014). Planeta da depressão. In: Folha de São Paulo, 17 de Dezembro de 2014. Disponível em: <http://www.original123.com.br/assessoria/2014/12/17/planeta-da-depresso/> Acessado em: 21/10/2016
- Luking KR, Pagliaccio D, Luby JL, Barch DM. Reward processing and risk for depression across development. Trends Cogn Sci 2016; 20: 456–468.
- Luria, A. R. (1981). *Fundamentos de neuropsicologia* (161 – 196). São Paulo, SP: Editora da Universidade de São Paulo.
- Machado-Vieira R, Manji H.K & Zarate C.A.(2009) The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders. Neuroscientist. 15(5):525–39.
- Machado-Vieira R, Salvatore G, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate Jr. CA. (2008) Rapid on set of antidepressant action: a new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry; 69: 946–958.
- Magalhães, S.S. (2013) Factor structure of the inhibitory control across aging: a comparison between samples of Young and older adults [Estrutura fatorial do controle inibitório no envelhecimento: Comparação entre amostras de adultos idosos. Master Dissertation, Universidade Federal do Paraná.

- Malloy, P., Bihrlé, A., Duffy, M., & Cimino, C. (1993). The orbitomedial frontal syndrome. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 8(3), 185-201.
- Malloy-Diniz L.F. et al.(2014). Neuropsicologia das funções executivas e da atenção. In: Fuentes, D. et al. (Org.). *Neuropsicologia: teoria e prática*. 2.ed. Porto Alegre:Artmed, p.115-138.
- Malloy-Diniz L.F.(2016) O Exame neuropsicológico: o que é e para que serve?. In: Malloy-Diniz L.F. et al. (Org.). *Neuropsicologia: aplicações clínicas*. Porto Alegre: Artmed. p.21-34.
- Malloy-Diniz, L. F., Fuentes, D., Mattos, P., & Abreu, N. (2018). *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed.
- Malloy-Diniz, L.F. et al.(2012). Neuropsicologia das funções executivas. In: Caixeta, L.; Ferreira, S.B. (Org.). *Manual de neuropsicologia: dos princípios á reabilitação*. São Paulo: Atheneu, p.27-44.
- Marchand, R., Dilda, V. & Jensen, C.R. (2005) *Neurobiology of Mood Disorders*. In:Hosp Physician, 41, 17-26.
- Martinowich K, Jimenez DV, Zarate CA & Manji HK. Rapid antidepressant effects: moving right along. In: *Molecular Psychiatry*, 2013, 1 – 8.
- Mathew S.J, Manji H.K & Charney D.S.(2008). Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology*; 33(9):2080–92.
- Mathew SJ; Murrough JW; Aan Het Rot M; Collins KA; Reich DL & Charney DS. (2010) Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *Int J Neuropsychopharmacol*.13(1):71-82
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, et al. (1997). Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 8:1057–1061.
- McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*, 119(1-3), 1–8.
- McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yathan LN & Lam RW. (2015) A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. In: *Psychological Medicine*; 45: 693-704.
- McGowan P.O, Sasaki A, D'Alessio A.C, Dymov S, Labonte B, Szyf M, et al (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. In: *Nat Neurosci*;12(3):342-8.

- Mion G. & Villevieille T. (2013). Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*;19(6):370-80.
- Miyake, A. & Friedman, N. (2017). Unity and Diversity of Executive Functions: Individual Differences as a Window on Cognitive Structure. *Cortex*; Jan;86:186-204.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. In: *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- Mizrahi R, Suridjan I, Kenk M, George TP, Wilson A, Houle S et al. Dopamine response to psychosocial stress in chronic cannabis users: a PET study with [11C]-+PHNO. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 673–682.
- Mizrahi R, Suridjan I, Kenk M, George TP, Wilson A, Houle S et al. (2013). Dopamine response to psychosocial stress in chronic cannabis users: a PET study with [11C]-+PHNO. *Neuropsychopharmacology*; 38: 673–682.
- Moffitt, T.E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R.J., Hanrington, H.L., Houts R., Polton, R., Roberts B.W., Ross, S., Sears, M.R., Thomson, W.M & Caspi, A.A. A gradient of childhood self-control predicts health, wealth and public safety. *Proc Natl Acade Sci USA*; 108 (7): 2693 – 2698.
- Morimoto SS, et al. Semantic organizational strategy predicts verbal memory and remission rate of geriatric depression. *International journal of geriatric psychiatry*. 2011
- Morimoto SS, et al. Semantic organizational strategy predicts verbal memory and remission rate of geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(5):506–12.
- Nakano Y, Baba H, Maeshima H, Kitajima A, Sakai Y, Baba K, Arai H. (2008) Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. *Journal of Affective Disorders*. 111:46–51..
- Nardi T., Vieira B.S. e Grassi-Oliviera, R. (2013) Déficits na Memória de Trabalho em idosos com Depressão Maior: Uma revisão sitemática. In: *Psicologia Teoria e Pesquisa* 29 (2): 221 – 228.
- Nebes, R. D., Pollock, B. G., Houck, P. R., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Zmuda, M. D., & Reynolds, C. F. (2003). Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: A randomized, doubleblind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. *Journal of Psychiatry Research*, 37(2), 99-108.

- Nolen-Hoeksema S, Watkins ER.(2011) A heuristic for developing transdiagnostic models of psychopathology: Explaining multifinality and divergent trajectories. *Perspectives on Psychological Science*. 589–609.
- Norman, D. & Shallice, T. (1986) Attention to action: Willed and automatic control of behavior. IN: Schwartz, G. & Shapiro, D. (1986). *Consciousness and self-regulation*. New York: Plenum Press; p. 1 - 18.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS (2005). IV Conferência Pan-Americana para harmonização da regulamentação farmacêutica. República Dominicana.
- Papazacharias A. & Nardini M. (2012) The relationship between depression and cognitive deficits. In: *Psychiatr Danub*; 1: 179 – 182.
- Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S (2002) Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology*, 96:357-366.
- Plassman, B., Langa, K., Fisher, D., Heeringa, S., Weir, D., Ofstedal, M., et al. (2007). Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics and Memory Study. *Neuroepidemiology*, 29, 125-132.
- Politis A, Lykouras L, Mourtzouchou P, Christodoulou G.N. (2004) Attentional disturbances in patients with unipolar psychotic depression: a selective and sustained attention study. In: *Comprehensive Psychiatry*; 45: 452 – 459.
- Porter R.J., Bourke C. & Gallagher P. (2007) Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. In: *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 41 (2): 115 – 128.
- Porter RJ, Bourke C, Gallagher P.(2007) Neuropsychological impairment in major depression: Its nature, origin and clinical significance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 41:115–128.
- Postma, A., Jager, G., Kessels, R. P., Koppeschaar, H. P., & van Honk, J.(2004). Sex differences for selective forms of spatial memory. In: *Brain and Cognition*, 54, 24–34
- Pozzi L; Dorocic I.P; Wang X; Carlén M & Meletis K. (2014). Mice lacking NMDA receptors in Parvalbumin Neurons display normal depression-related behavior and response to antidepressant action of NMDAR antagonists. *Plos One*.9(1):e83879.
- Price R.B, Nock M.K, Charney D.S & Mathew S.J. (2009) Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry*.;66:522–526.

- Price R.B, Shungu D.C, Mao X., et al. (2009) Aminoacid neurotransmitter concentrations in anterior cingulate and occipital cortex in symptomatic patients with major depression: relationship to treatment resistance. *Biol Psychiatry*; 65(9):792–800.
- Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C.(1997) Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychology Medical*; 27:1277 -1285.
- Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A., et al. (2007) Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. In: *J Psychiatry*; 164(6):900-909.
- Reich D.L & Silvay G. (1989). Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*; 36(2):186–97.
- Reppermund S., Ising M., Lucae S. & Zihl J. (2009) Cognitive impairment in unipolar depression is persistente and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. In: *Psychol Med*; 39 (4): 603 – 614.
- Robinson RG, Kubos KL, Starr LK, Al E. (1984). Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesions. *Brain* 107: 81–93.
- Rock P.L, Roiser J.P, Riedel W.J & Blackwell A.D. (2014) Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 44: 2029-2040.
- Rohde, P., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (1990). Are people changed by the experience of having an episode of depression? A further test of the scar hypothesis. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, 264–271.
- Rutter M, Moffitt T.E, Caspi A. (2006) Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. In: *J Child Psychol Psychiatry*; 47: 226-61.
- Sackeim H.A, Brannan S.K, Rush A.J, et al. (2007). Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS). *Int J Neuropsychopharmacol*; 10(6):817–26.
- Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, et al. (2007). The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology*; 32(1):244–54.
- Sair, H. I., Welsh-Bohmer, K. A., Wagner, H. R., & Steffens, D. C. (2006). Ascending digits task as a measure of executive function in geriatric depression. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neurosciences*, 18(1), 117-120.
- Sanacora G, Zarate C.A, Krystal J.H, et al. (2008). Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discovery*; 7(5):426–37.

- Santos, F. H. (2004) Funções Executivas. In: Andrade, V. M, Santos, F. H & Bueno, O. (Eds.), *Neuropsicologia Hoje* (pp. 68 - 75). São Paulo: Artes Médicas.
- Sarin, L. & Del Porto, J. A. (2009). Antipsicóticos atípicos na depressão refratária. *J. bras. psiquiatr.* [online].vol.58, n.2, pp.73-78.
- Scheidegger M, Henning A, Walter M, Boeker H, Weidegan A, Seifritz E & Grimm S. (2016) Effects of ketamine on cognition-emotion interaction in the brain. In: *Neuroimage.* 124; 8 – 15.
- Sedó M, de Paula JJ, Malloy-Diniz LF. *O Teste dos Cinco Dígitos.* São Paulo: Hogrefe; 2015.
- Shelton RC. Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs.* 2010; 24(2): 131–61.
- Simpson S, Balwin RC, Jackson A, Burns A.(1999) The differentiation of DSM-III-R psychotic depression in later life from nonpsychotic depression: comparisons of brain changes measured by multispectral analysis of magnetic resonance brain images, neuropsychological findings and clinical features. *Biol Psychiatry*;45:193-204.
- Skye N. & Mathias, J.L. (2010). The depression-executive dysfunction (DED) syndrome and response to antidepressants: a meta-analytic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 933–944.
- Sneed JR, Keilp JG, Brickman AM, Roose SP. (2008) The specificity of neuropsychological impairment in predicting antidepressant nonresponse in the very old depressed. *Int J Geriatr Psychiatry* 23: 319–323.
- Snyder H.R. (2013) Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. In: *Psychol Bull*; 139 (1): 81 – 132.
- Soares J, Mann J.J. (1997) The anatomy of mood disorders - Review of structural neuroimaging studies. In: *Biol Psychiatry*; 41: 86-106.
- Stahl SM, Zhang L, Damatarca C, Grady M. (2003). Brain circuits determine destiny in depression: a novel approach to the psychopharmacology of wakefulness, fatigue, and executive dysfunction in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 64: 6–17.
- Tekin S, Cummings JL. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 53: 647–654.
- Thase M.E. (2004) Introduction: the dual-action debate: does pharmacology matter? In: *J Clin Psychiatry*; 65: 3 – 4.

- Vinberg, M., Miskowiak, K. W., & Kessing, L. V. (2013). Impairment of executive function and attention predicts onset of affective disorder in healthy high-risk twins. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74, e747–e753.
- Walter M., Li S. & Demenescu L.R. (2014). Multistage drug effects of ketamine in treatment of major depression. In: *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*; 264: 55 – 65.
- Wechsler, D. (2004). Escala de Inteligência Wechsler para Adultos 3ª Edição - WAIS-III. Adaptação brasileira: Villena, M.C. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Wechsler, D. (2014) Escala Wechsler Abreviada de Inteligência – WASI. Adaptação Brasileira: Clarissa Marcelli Trentini, Denise Balem Yates, Vanessa Stum Heck. São Paulo: Casa do Psicólogo – Pearson.
- Withall A., Harris L.M. & Cumming S.R. (2010) A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of major depressive disorder. In: *J Affect Disord*; 123: 150 – 157.
- Witkin JM, Monn JA, Schoepp DD, Li X, Overshiner C, Mitchell SN et al. The rapidly acting antidepressant ketamine and the mGlu2/3 receptor antagonist LY341495 rapidly engage dopaminergic mood circuits. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 358:71–82.
- Yüksel C, Ongur D. (2010). Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biological Psychiatry*, 68:785–794.
- Zhang J.C; Li S.X & Hashimoto K.(2014). R(-)- Ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-Ketamine. *Pharmac of Biochem Behav.*116:137-41.
- Zivin, K., Llewellyn, D. J., Lang, I. A., Vijan, S., Kabeto, M. U., Miller, E. M. & Langa, K. M. (2010). Depression among older adults in the United States and England. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18 (11), 1036-1044.

## ANEXO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

#### **Título do Estudo: ESTUDO COMPARATIVO DE NÃO-INFERIORIDADE ENTRE CETAMINA (S+) E SUA FORMA RACÊMICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DEPRESSÃO REFRACTÁRIA**

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico por apresentar quadro de depressão maior, com história de resposta terapêutica insatisfatória a tratamentos prévios. O objetivo do nosso estudo é avaliar a remissão dos sintomas depressivos após a infusão do medicamento cetamina.

Se você aceitar participar do estudo, será submetido à infusão de cetamina por via venosa com duração de 40 minutos. Caso participe, será solicitado que você compareça ao HUPES em até 30 dias antes do início do tratamento, nesse momento você responderá alguns questionários que terão duração de 1 (uma) hora. Será também necessária a coleta do seu sangue, que será realizada por um profissional treinado por 3 vezes (antes, 24h e 7 dias após a infusão de cetamina).

Alguns questionários para avaliação de como você está se sentindo serão aplicadas por profissionais treinados e capacitados durante a sua participação na pesquisa (antes, 24h, 72h e 7 dias após o uso da cetamina). O preenchimento destes questionários deve durar em torno de 2 (duas) horas, sendo aplicados nos dias supracitados, correspondentes aos dias em que você vier para consulta. Todos os questionários serão realizados em local reservado para que você possa ter privacidade para respondê-los. Caso seja necessário aumentar o número de coletas de sangue ou de aplicações de questionários, será explicado o motivo para isso e solicitada a sua autorização.

Suas amostras de sangue coletadas serão etiquetadas com um número e você não será identificado por quem manuseá-las. Para a maioria das pessoas, punções com agulhas para coleta de sangue não causam qualquer problema sério. Porém, podem causar algum sangramento, hematoma, desconforto e/ou dor no local, tontura e, em situações excepcionais, infecções. O objetivo da coleta de sangue é a dosagem de substâncias em seu organismo que possam estar correlacionadas com os sintomas depressivos e assim, no futuro possamos saber quem se beneficiará do tratamento, por exemplo.

Os efeitos colaterais da cetamina, remédio que você fará uso são: náuseas, vômitos, elevação dos níveis pressóricos, confusão mental, taquicardia e boca seca. Por isso, aconselhamos que nas 24h após o procedimento, você NÃO dirija, NÃO ingira bebidas alcoólicas, NÃO se exponha a situações que requeiram esforço físico ou mental relevantes (como equilíbrio) e NÃO saia de casa desacompanhado. Caso não tolere esta medicação por esses ou outros motivos, você deverá entrar em contato um médico do Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Edgard Santos o mais brevemente possível e a conduta clínica será dada, caso precise.

A sua participação neste estudo poderá lhe trazer, como benefício pessoal, a melhora clínica para seu problema de saúde (depressão), sendo assim conduzido de maneira mais adequada e, como benefício coletivo, poderá ajudar no desenvolvimento de um melhor plano de atendimento aos outros pacientes com um problema parecido ou igual ao seu.



**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** ESTUDO COMPARATIVO DE NÃO-INFERIORIDADE ENTRE CETAMINA (S+) E SUA FORMA RACÊMICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DEPRESSÃO REFRACTÁRIA

**Pesquisador:** Lucas de Castro Quarantini

**Área Temática:**

**Versão:** 8

**CAAE:** 46657415.0.0000.0049

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.823.169

**Apresentação do Projeto:**

"A emenda 4 tem como objetivo atualizar sobre os novos pesquisadores. Sobre a atualização dos testes estatísticos, informação da base de ensaios clínicos a qual o estudo foi cadastrado, e atualização da RES. 466/12(CNS)". Estes trechos estão destacados a seguir:

(referente a atualização da análise estatística)

" Escolhemos uma margem de não-inferioridade de 20% comparando a cetamina S+ à cetamina racêmica baseado na percepção do corpo de especialistas do estudo de que diferenças inferiores a 20% não seriam clinicamente significativas. Pressupondo que as

verdadeiras taxas de remissão tanto para a cetamina S+ quanto para a cetamina racêmica sejam 30%, seriam necessários 130 pacientes para atingir 80% de poder com alpha de 5%. Como os investigadores julgaram logisticamente impossível atingir 130 pacientes, estabelecemos uma meta de recrutamento de 96 pacientes, que permitiria um poder 66% para o desfecho primário com os parâmetros acima.

Conduziremos todas as análises da perspectiva de intenção de tratar (ITT), porém como a intervenção consiste em uma aplicação supervisionada da droga de estudo nós esperamos que a aderência seja perfeita. Apresentaremos as variáveis do estudo como médias e desvios padrão, medianas e intervalos interquartis ou frequências com base em sua distribuição. Realizaremos todas as análises principais com testes de hipóteses univariados. Analisaremos o desfecho principal (definido como remissão, ou seja valores na escala MADRS abaixo de 8 pontos 24 horas após a infusão) calculando a estimativa pontual para a diferença na proporção da remissão entre os grupos intervenção e controle ativo, e então construindo o intervalo de 95% para esta diferença. A hipótese nula será rejeitada se a margem desse intervalo de confiança for igual ou menor que a margem de não- inferioridade. Todos os outros desfechos secundários de eficácia também serão analisados calculando-se um limite inferior para um intervalo de confiança unilateral de 95% para a diferença de parâmetro (média ou proporção dependendo da distribuição da variável), com análise de sensibilidade com teste de hipótese bilateral. Todos os desfechos secundários de segurança serão comparados com o teste de hipótese bilateral com base na distribuição de variáveis (teste T para variáveis normalmente distribuídas, teste Qui-Quadrado ou Exato de Fisher para proporções).

Uma análise interina de segurança está programada para quando se atingir 50% da meta de matrícula (48 pacientes). Também faremos análise interina de eficácia com correção para múltiplos testes pelo método de Peto-Maybittle."

(referente a atualização da Resolução)

"Esta pesquisa segue as Diretrizes e Normas da Resolução 466/12 como também da declaração de Helsinki de 2013 sobre Pesquisas Envolvendo Seres Humanos."

(referente ao cadastro em base de dados de EC)

"O estudo foi registrado na base japonesa de registros clínicos UMIN Clinical Trials Registry a fim de garantir transparência na divulgação de suas hipóteses, objetivos e metodologia".

(referente a equipe do protocolo atualizada)

São listados os nomes dos pesquisadores:

Lucas Araújo de Freitas

FLAVIA VIEIRA

MONIQUE SANTOS SANTANA

Mariana Vieira Fernández chegaray

TANISE LINO CARDOSO

ANA PAULA DE JESUS NUNES

Samanth Siqueira da Silva

Tayne de Miranda Moreira

ANA TERESA CALIMAN FONTES

JOSÉ NEANDER SILVA ABREU

GUSTAVO CARNEIRO GOMES LEAL

RAVEL SILVA BORGES

Fernanda Santana Correia de Melo

Cassio dos Santos Lima

RODRIGO PAIXAO MELLO

### **Objetivo da Pesquisa:**

Vide item " Apresentação do Projeto ".

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Nenhum risco foi adicionado ao protocolo. As mudanças reforçam o rigor metodológico e do cumprimento das normas éticas vigentes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Vide item " Apresentação do Projeto ".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide item " Apresentação do Projeto ".

**Recomendações:**

Vide item " Apresentação do Projeto ".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Notificação adequada aos preceitos da Resolução CNS 466/2012 e Norma Operacional CNS 001/2013. Os pesquisadores devem atualizar o cronograma apresentado, uma vez que o mesmo encontra-se defasado. Para tal devem encaminhar emenda com este ajuste.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, completamente assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e ao término do estudo.

Situação: Emenda Aprovada.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP: Não**

SALVADOR, 15 de Agosto de 2018

---

Assinado por:

**NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE (Coordenador)**