

Efeitos a Longo Prazo da Cetamina na Função Cognitiva em Pacientes com Depressão Refratária ao Tratamento Convencional (DRTC): Uma Revisão Narrativa

Daniel Negrini^{1,2}, Carolina Abramovcz³, Marcela Schmidt³, Tatiana Linhares³, Sérgio Luis Schmidt³

Resumo

A Depressão Refratária ao Tratamento Convencional (DRTC) é uma condição causadora de enorme morbidade, com potencial de interferir de forma significativa no funcionamento diário do indivíduo, inclusive aumentando o risco de suicídio. A cetamina aparece como opção terapêutica efetiva, pois pode proporcionar alívio rápido dos sintomas depressivos. No entanto, há relativamente pouca informação sobre os efeitos cognitivos a longo prazo do uso de cetamina neste cenário, particularmente considerando a amostra brasileira. O objetivo do presente estudo é resumir a literatura existente sobre os efeitos cognitivos do tratamento com cetamina entre adultos DRTC, através de uma revisão narrativa. Esta revisão priorizou artigos revisados por pares, desenhos de estudo que envolveram acompanhamento longitudinal de pacientes, ensaios clínicos e revisões sistemáticas. A literatura brasileira também foi priorizada nesta revisão, mas não exclusivamente. Um resumo do conhecimento atual sugere que existem efeitos cognitivos transitórios, particularmente no período agudo após o uso de cetamina. No entanto, atualmente não há evidências de comprometimento cognitivo a longo prazo devido à exposição terapêutica à cetamina quando de acordo com os protocolos clínicos atuais. No entanto, a escassez de estudos abrangentes e confiáveis a longo prazo da população brasileira sugere que novos estudos devem ser realizados no futuro, em especial com avaliações mais objetivas da função cognitiva, através de testes psicométricos.

Palavras-chave: depressão, cetamina, cognição.

Long-Term Effects of Ketamine on Cognitive Function in Patients with Treatment-Resistant Depression (TRD): A Narrative Review Abstract

Abstract

Treatment-Resistant Depression (TRD) is a condition associated with substantial morbidity, with the potential to significantly interfere with an individual's daily functioning, including an increased risk of suicide. Ketamine has emerged as an effective therapeutic option, as it can provide rapid relief of depressive symptoms. However, there is relatively limited information regarding the long-term cognitive effects of ketamine use in this context, particularly when considering Brazilian samples. The objective of the present study is to summarize the existing literature on the cognitive effects of ketamine treatment among adults with TRD through a narrative review. This review prioritized peer-reviewed articles, study designs involving longitudinal patient follow-up, clinical trials, and systematic reviews. Brazilian literature was also prioritized in this review, though not exclusively. A summary of current knowledge suggests that there are transient cognitive effects, particularly in the acute period following ketamine use. However, at present, there is no evidence of long-term cognitive impairment resulting from therapeutic exposure to ketamine when administered in accordance with current clinical proto-

¹Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil. ²Departamento de Anestesiologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. ³Departamento de Neurologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondência

Daniel Negrini
Universidade Federal Fluminense - UFF
E-mail: negrini_daniel@id.uff.br

cols. Nevertheless, the scarcity of comprehensive and reliable long-term studies in the Brazilian population suggests that further research should be conducted in the future, especially studies incorporating more objective assessments of cognitive function through psychometric testing.

Keywords: depressive disorder, ketamine, cognition.

Introdução

A depressão maior é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, com cerca de 300 milhões de indivíduos acometidos¹. Dentre estes indivíduos existe um subgrupo classificado como portadores de DRTC, ou seja, quando alguém não responde a pelo menos dois antidepressivos adequadamente prescritos. Esta condição traz morbidade e gravidade clínica maior, recorrência mais frequente, grande comprometimento funcional e cognitivo, e um risco aumentado de ideação e comportamento suicida^{1,2}. Ao longo dos anos, a cetamina foi identificada como um importante candidato para o tratamento da DRTC, dado seu rápido início de efeito antidepressivo. Tal efeito deve ao bloqueio não competitivo dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), que modula a neurotransmissão glutamatérgica e aumenta a plasticidade sináptica³. Este mecanismo diferencia a cetamina dos antidepressivos convencionais, cuja resposta clínica geralmente ocorre após semanas de tratamento. Todavia, os riscos potenciais do uso repetido de cetamina, especialmente seus efeitos cognitivos a longo prazo, permanecem pouco conhecidos⁴. Isso é especialmente relevante porque, além dos aspectos dissociativos do uso e das mudanças de curto prazo no estado mental de seus usuários, a cetamina pode interferir na memória, atenção ou funções executivas^{4,5}. Outra grande questão a ser considerada é a metodologia empregada na avaliação cognitiva. Muitos estudos empregam auto-relatos subjetivos que podem ser suscetíveis a alterações de humor, preconceitos perceptivos e expectativas dos pacientes, o que pode estar em desacordo com testes neuropsicológicos objetivos⁴. Esses desafios representam uma grande barreira para a interpretação dos achados e comparação dos estudos⁵. Essas limitações são particularmente pronunciadas no contexto brasileiro, pois populações de estudo longitudinal com amostras representativas e o uso instrumentos cognitivos objetivos e validados têm sido escassas^{6,7}. Este estudo, portanto, visa conduzir uma revisão crítica da literatura existente relacionada ao impacto cognitivo a longo prazo da exposição terapêutica à cetamina em pacientes adultos com DRTC, com referência particular às evidências da literatura brasileira e às lacunas nesta área de estudo.

Método

Realizamos uma busca sistemática nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS (BVS) e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC)⁶. A estratégia de busca compreendeu tanto descritores controlados quanto termos livres para a população, intervenção e resultados de interesse (por exemplo, depressão refratária ao tratamento convencional, depressão refratária, cetamina e esketamina, cognição, memória, atenção e funções executivas). Foram incluídos estudos publicados em português e inglês entre janeiro de 2000 e março de 2025 para adultos com depressão resistente ao tratamento usando cetamina intravenosa ou esketamina intranasal em um contexto terapêutico aonde foi

utilizada avaliação cognitiva objetiva e/ou subjetiva^{5,7}. Excluímos estudos com uso recreativo e anestésico ou analgésico desta droga ou a população pediátrica sem avaliação cognitiva⁴. Os estudos foram selecionados pela leitura dos títulos das publicações e seus resumos e, em seguida, pela leitura do texto completo dos artigos elegíveis. Em todos os estudos incluídos, foram coletadas informações sobre o desenho metodológico, tamanho da amostra, perfil populacional, esquema de administração de cetamina ou esketamina, período de acompanhamento, testes cognitivos utilizados, desfecho primário e restrições metodológicas. Os dados foram analisados descritiva e qualitativamente, focando pelo menos em estudos de médio e longo prazo (≥ 6 meses) quando disponíveis⁷. Em vista de um formato de revisão puramente narrativa, não foi realizada avaliação formal de risco de viés.

Discussão

A maioria dos artigos que analisam o uso clínico da cetamina para DRTC tem como desfecho os resultados de curto e médio prazo^{2,5}. Existem poucos estudos de longo prazo de acompanhamento (> 6 seis meses) no Brasil, restringindo a compreensão dos potenciais efeitos cognitivos cumulativos relacionados ao uso repetido. Os comprometimentos cognitivos após a exposição à cetamina geralmente se manifestam como efeitos de curto prazo e acentuados no imediato, muitas vezes ligados aos efeitos dissociativos da droga⁴. Tais mudanças incluem déficits temporários de atenção, memória de curto prazo e velocidade de processamento, que geralmente desaparecem após os efeitos agudos da substância terem se resolvido. Este perfil indica que os efeitos cognitivos adversos nos regimes terapêuticos atuais são em sua maioria reversíveis. Alguns estudos, no entanto, indicam que pacientes em infusões repetidas de cetamina mostraram ganhos em alguns domínios cognitivos, particularmente velocidade de processamento e funções executivas. Esta melhoria tem sido pelo menos parcialmente devido a uma redução dos sintomas depressivos e, por extensão, à melhoria no engajamento cognitivo e funcional dos pacientes, ao invés de um efeito neurocognitivo evidente da substância^{4,5}. O que é notável aqui é um estudo longitudinal do Brasil com um acompanhamento de 6 meses que não encontrou comprometimento sustentado na cognição relacionado ao consumo de esketamina intranasal em pacientes tratados com uma condição depressiva resistente⁷. Embora esses resultados promissores tenham sido relatados, o pequeno tamanho da amostra e o curto tempo de acompanhamento sugerem a necessidade de mais estudos com design mais rigoroso e duração mais longa do acompanhamento. Também existe uma variação metodológica substancial nos estudos disponíveis quanto ao design da dose, número de administrações, ferramentas de avaliação cognitiva e definição de "longo prazo"^{5,8}. Tal heterogeneidade torna desafiadoras as comparações diretas dos estudos e a generalização dos achados no cenário clínico.

Conclusão

A cetamina é uma opção terapêutica potencialmente útil para indivíduos com DRTC, cenário aonde é especialmente necessária resposta antidepressiva rápida². Parece não haver evidência de comprometimento cognitivo persistente resultante de seu uso nestes indivíduos, embora sequelas cognitivas possam ocasionalmente surgir (como no período agudo após a administração^{4,5}). Mas deve-se ter cautela ao interpretar esses resultados, dada a predominância de estudos com acompanhamento apenas de curto e médio prazo, e a diversidade entre os métodos de avaliação cognitiva utilizados nestes estudos, em geral não objetivos. Além disso, os protocolos de doses de cetamina utilizados, bem como a definição de acompanhamento a longo prazo apresenta enorme variabilidade entre os estudos. No contexto brasileiro, o número limitado de estudos

longitudinais robustos restringe a generalização dos resultados^{6,7}. Portanto, embora as evidências sobre a segurança cognitiva da cetamina em indivíduos com DRTC sejam promissoras, há necessidade de protocolos metodológicos mais uniformes, acompanhamento mais longo e uso sistemático de testes neuropsicológicos objetivos para apoiar de forma mais definitiva a segurança dos efeitos cognitivos a longo prazo dessa intervenção^{5,8}.

Direções Futuras

Futuros estudos sobre o tema devem priorizar abordagens longitudinais com acompanhamento estendido envolvendo medidas objetivas e padronizadas de cognição para distinguir efeitos transitórios de possivelmente cumulativos devem ser priorizadas em futuras pesquisas populacionais brasileiras.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. Depressão e outros transtornos mentais comuns: estimativas globais de saúde. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2017.
2. Dias IK, Silva JK, Gomes Júnior SR, Santos THN, Faria ST. Uso de cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática. *J Bras Psiquiatr.* 2022;71(3):247-52.
3. Duman RS, Aghajanian GK. Disfunção sináptica na depressão: potenciais alvos terapêuticos. *Science.* 2012;338(6103):68-72.
4. Lofwall MR, Griffiths RR, Mintzer MZ. Efeitos agudos de dose cognitiva e subjetiva de cetamina intramuscular em adultos saudáveis. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2006;14(4):439-49.
5. Shiroma PR, Albott CS, Johns B, Thuras P, Wels J, Lim KO. Efeitos neurocognitivos de infusões repetidas de cetamina na depressão resistente ao tratamento. *J Affect Disord.* 2022;306:282-9.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Estudo de Esketamina de Ação Rápida Intranasal para Transtorno Depressivo Maior Resistente ao Tratamento. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC); RBR-247s9q. Disponível em: <https://ensaios-clinicos.gov.br/rg/RBR-247s9q>.
7. Sobreiro MF, Silveira PSP, Cavenaghi VB, Costa LP, Souza BPF, Takahashi RE, et al. Resultados cognitivos a longo prazo do spray nasal de esketamina na depressão resistente ao tratamento. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(2):173.
8. Andrade C. Cetamina para depressão, 1: Um resumo clínico de questões relacionadas à eficácia, efeitos adversos e mecanismo de ação. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(4):e415-9.