

# Novas tendências do uso da cetamina nos transtornos de depressão: implicações no desenvolvimento da progênie<sup>1</sup>

## **JULIA ZACCARELLI-MAGALHÃES**

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.

*E-mail:* julia.zaccarelli@usp.br

## **ANDRÉ RINALDI FUKUSHIMA**

Universidade São Judas Tadeu (USJT), São Paulo, SP, Brasil.

*E-mail:* prof.rinaldi@usjt.br

## **ESTHER LOPES RICCI**

Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM), São Paulo, SP, Brasil.

*E-mail:* estherlopesricci@gmail.com

## **HELENICE DE SOUZA SPINOSA**

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.

*E-mail:* hspinosa@usp.br

## **Resumo**

Os receptores glutamatérgicos NMDA são apontados como potenciais alvos de novas terapias para o tratamento da depressão, sendo a cetamina, um antagonista desses receptores, uma dessas terapias. Considerando que há uma tendência para a ampliação do uso clínico da cetamina como antidepressivo e que há poucas informações sobre a segurança e eficácia do seu uso prolongado e no período perinatal, esta revisão tem como objetivo apresentar as informações mais recentes sobre os efeitos da depressão no desenvolvimento da progênie e o possível uso da cetamina como tratamento para a depressão pós-parto. Para tanto, foi realizado levantamento bibliográfico em diretrizes e periódicos obtidos nas bases de dados SciELO, PubMed e ScienceDirect, entre os anos de 2000 e 2017, utilizando os seguintes termos

<sup>1</sup> Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Recebido em: 07.10.2017

Aprovado em: 05.04.2018

como critérios de inclusão: depressão, depressão pós-parto, cetamina, antidepressivo e escetamina. Os trabalhos selecionados mostraram que a terapêutica tradicional para o tratamento da depressão durante o período pós-parto apresenta riscos para o desenvolvimento da progênie, e, por isso, são necessários estudos que gerem o desenvolvimento de novas terapias para essa doença. A cetamina tem potencial promissor para o tratamento dos transtornos depressivos no geral, incluindo a depressão pós-parto, minimizando os riscos para o desenvolvimento da prole.

### Palavras-chave

Cetamina. Depressão. Desenvolvimento. Progênie. Antidepressivo.

## INTRODUÇÃO

A depressão é uma das doenças mais comuns e mentalmente incapacitantes atualmente no mundo (HOLUBOVA et al., 2014). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 350 milhões de pessoas de todas as idades sofrem dessa doença, sendo a prevalência maior em mulheres e com início geralmente entre 17 e 25 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; STRASBURGER et al., 2017). A depressão tem se tornado um problema socioeconômico grave, uma vez que há prejuízo no funcionamento global dos indivíduos que sofrem dessa doença (VANNUCCHI; VANNUCCHI, 2012), incapacitando-os para o trabalho e demais atividades da vida.

Existem diversos subtipos de depressão, e a depressão pós-parto se destaca entre eles por afetar tanto a saúde da mãe quanto o desenvolvimento da progênie (MORAES et al., 2006). Essa doença ocorre nas primeiras semanas após o parto e afeta uma a cada sete mulheres no mundo atual (FRIEDMAN; RESNICK, 2009; XIA et al., 2016). Também é considerada a principal complicação do parto, e cerca de 50% das mulheres com essa doença não são diagnosticadas e não recebem o tratamento adequado (FRIEDMAN; RESNICK, 2009).

Há vários tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para a depressão, incluindo antidepressivos, terapia eletroconvulsiva e psicoterapia; apesar da variedade de terapias existentes, muitos pacientes não conseguem seguir o tratamento até o final (ZAJECKA, 2000).

Assim como nos outros subtipos de depressão, o tratamento para a depressão pós-parto também emprega meios farmacológicos e não farmacológicos. Uma das grandes preocupações com o tratamento farmacológico é de que esses medicamentos podem afetar a progênie por meio da amamentação

(O'HARA; MCCABE, 2013). Desse modo, é necessário considerar as consequências que esse tratamento possa ter na mãe e no lactente, de forma a minimizar a exposição do bebê à depressão materna e ao medicamento antidepressivo por meio da amamentação (PAYNE, 2007). Assim, há necessidade de desenvolver novos medicamentos que tenham resposta rápida, maior eficácia e menos efeitos adversos para tratar essa doença (GARCIA et al., 2008b).

Sabe-se que os receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA) possuem papel importante em doenças mentais como ansiedade e depressão (BERMAN et al., 2000; JAVITT, 2004). Estudos pré-clínicos em ratos mostraram que antagonistas desse receptor causam efeitos ansiolíticos e antidepressivos (GARCIA et al., 2008b). Entre esses antagonistas, a cetamina vem se destacando como potencial fármaco antidepressivo; estudos clínicos mostram que a administração desse medicamento é capaz de aliviar as manifestações clínicas da depressão dentro de poucas horas (ABDALLAH et al., 2015; BERMAN et al., 2000; ZARATE JR. et al., 2006).

Levando em consideração que há uma tendência para a ampliação do uso clínico da cetamina como antidepressivo e que há poucas informações sobre a segurança e eficácia do seu uso prolongado e no período perinatal, esta revisão tem como objetivo apresentar as informações mais recentes sobre os efeitos da depressão no desenvolvimento da prole e o possível uso da cetamina como tratamento para a depressão pós-parto.

## MÉTODO

Para a realização deste artigo, foi feito um levantamento bibliográfico em diretrizes, periódicos originais e artigos de revisão obtidos nas bases de dados SciELO, PubMed e ScienceDirect entre os anos de 2000 e 2017. Para a realização das buscas, foram utilizados os seguintes termos como critérios de inclusão: depressão, depressão pós-parto, cetamina, antidepressivo e escetamina. Encontraram-se 547.237 trabalhos relacionados ao tema, dos quais se escolheram cinco diretrizes, 22 periódicos originais e 24 artigos de revisão, que apresentavam os termos selecionados como objetivo principal do estudo. Excluíram-se os artigos duplicados.

## DISCUSSÃO DE RESULTADOS

### Depressão

Os transtornos depressivos, comumente chamados de depressão, possuem como principal característica a presença de humor triste, vazio ou irritável

acompanhado de efeitos somáticos e cognitivos que afetam a capacidade de funcionamento do indivíduo. A distinção desses transtornos se dá pela duração, pelo momento e/ou pela etiologia presumida (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

A Associação de Psiquiatria Americana (American Psychiatric Association – APA) elaborou o *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders – DSM*), que atualmente se encontra na quinta edição (DSM-V), direcionado para os profissionais da área da saúde mental, que lista diferentes categorias de transtornos mentais e critérios para diagnosticá-los. Segundo esse manual, um indivíduo é diagnosticado com depressão quando apresenta pelo menos cinco manifestações clínicas por, no mínimo, duas semanas, sendo elas: 1. humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias; 2. acentuada diminuição no interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades; 3. perda ou ganho significativo de peso; 4. insônia ou hipersonia; 5. agitação ou retardo psicomotor; 6. fadiga ou perda de energia; 7. sentimentos de inutilidade ou culpa excessivos; 8. capacidade diminuída para pensar ou se concentrar; e 9. pensamentos recorrentes de morte ou ideias suicidas.

Segundo o DSM-V, existem oito tipos de transtorno depressivo: 1. transtorno disruptivo da desregulação do humor; 2. transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior); 3. transtorno depressivo persistente (distímia); 4. transtorno disfórico pré-menstrual; 5. transtorno depressivo induzido por substância/medicamento; 6. transtorno depressivo devido a outra condição médica (por exemplo, câncer, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, diabetes, gravidez); 7. outro transtorno depressivo especificado; e 8. transtorno depressivo não especificado (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). O episódio depressivo pode ser classificado, ainda, como leve, moderado ou grave de acordo com número e gravidade das manifestações clínicas apresentadas. Um indivíduo com depressão leve apresenta alguma dificuldade com as atividades diárias, mas não cessa seu funcionamento por completo; já um indivíduo com depressão grave não é capaz de continuar com suas atividades rotineiras de trabalho e sociais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Há também a *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde – CID* (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ICD*), que é um catálogo publicado pela OMS, que tem por objetivo criar uma codificação padrão para as doenças;

atualmente, encontra-se na décima edição (CID-10). A CID-10 classifica os sintomas da depressão em fundamentais e acessórios (Quadro 1). Segundo a CID-10, em um episódio depressivo leve, o indivíduo deve apresentar dois sintomas fundamentais e dois sintomas acessórios; em um episódio depressivo moderado, o indivíduo deve apresentar dois sintomas fundamentais e de três a quatro sintomas acessórios; e em um episódio grave, o indivíduo deve apresentar três sintomas fundamentais e mais de quatro sintomas acessórios (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2008).

**Quadro 1** ■ Classificação dos sintomas de depressão pela CID-10

Sintomas fundamentais	Sintomas acessórios
1. Humor deprimido	1. Concentração e atenção reduzidas
2. Perda de interesse	2. Autoestima e autoconfiança reduzidas
3. Irritabilidade	3. Ideias de culpa e inutilidade
	4. Visões desoladas e pessimistas do futuro
	5. Ideias ou atos autolesivos ou suicídio
	6. Sono perturbado
	7. Apetite diminuído

Fonte: Adaptado de Fleck et al. (2003).

A OMS estima que no Brasil 5,8% da população sofra de algum subtipo de depressão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, conduzida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), há maior prevalência dessa doença em mulheres (10,9%) do que em homens (3,9%); já em relação à faixa etária, a que apresenta maior prevalência é de 60 a 64 anos de idade (11,1%) e a menor prevalência compreende a faixa 18 a 29 anos de idade (3,9%) (IBGE, 2014).

O tratamento tradicional para a depressão consiste na combinação de psicoterapias e tratamento farmacológico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). O tratamento agudo tem como objetivo a remissão das manifestações clínicas da doença e aperfeiçoar a segurança, os efeitos adversos e a conformidade; já o tratamento de longo prazo tem como objetivo a redução da probabilidade de recorrência da depressão, reduzindo o risco de suicídio e também otimizando a segurança, os efeitos adversos e a conformidade (ZAJECKA, 2000).

A Food and Drug Administration (FDA) aprovou diversos medicamentos para o tratamento da depressão, e a grande maioria tem como alvo os sistemas

monoaminérgicos (ABDALLAH et al., 2016). Esses medicamentos são classificados em: tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), outros inibidores seletivos de recaptação, antagonistas de receptores, inibidores da monoamina oxidase e agonistas dopaminérgicos (FLECK et al., 2003). Há também estudos que mostraram a participação dos receptores glutamatérgicos NMDA em doenças mentais como ansiedade e depressão (BERMAN et al., 2000; JAVITT, 2004).

Apesar do grande número de terapias existentes para tratar a depressão, muitos pacientes não conseguem seguir o tratamento até o final (ZAJECKA, 2000). Apenas de 25% a 35% dos indivíduos com essa doença conseguem se recuperar totalmente com o uso de antidepressivos tradicionais (CROWN et al., 2002). Esses medicamentos são efetivos em curto prazo, porém são limitados para o uso em longo prazo (MITCHELL et al., 2000; STRASBURGER et al., 2017). Além disso, os medicamentos antidepressivos tradicionais demoram algumas semanas para produzir efeito nos pacientes (MAENG et al., 2008), o que aumenta o risco de suicídios.

A resistência dos pacientes ao tratamento com esses medicamentos se dá por diversos motivos, sendo os principais: os efeitos adversos indesejáveis, a demora na aquisição dos efeitos benéficos do tratamento e a elevada porcentagem de indivíduos resistentes aos tratamentos tradicionais (GARCIA et al., 2008a).

Um estudo feito pelo National Institute of Mental Health (NIMH) dos Estados Unidos constatou que um terço dos pacientes com depressão não atingiram remissão da doença com o tratamento de quatro agentes farmacológicos diferentes após um ano de uso (STRASBURGER et al., 2017). Fica, pois, evidente que há necessidade de desenvolver novos medicamentos que tenham resposta rápida, maior eficácia e menos efeitos adversos para tratar essa doença (GARCIA et al., 2008b).

## Depressão pós-parto

A depressão pós-parto é frequentemente definida como um episódio de transtorno de depressão maior que ocorre no período seguinte ao nascimento, podendo, em alguns casos, apresentar-se como transtorno de depressão menor (O'HARA; MCCABE, 2013). Essa doença possui prevalência de 10%-15%, etiologia multifatorial (fatores biológicos, psicológicos e sociais) e latência média de aproximadamente um ano após o parto (GAVIN et al., 2005; GUEDES et al., 2011).

As manifestações clínicas normalmente apresentadas são desânimo persistente, sentimentos de culpa, alterações do sono, pensamentos suicidas, temor de machucar o filho, diminuição do apetite e da libido, diminuição do nível cognitivo e presença de pensamentos obsessivos (MORAES et al., 2006).

Os principais riscos para o desenvolvimento de depressão pós-parto são: menor escolaridade, baixo nível socioeconômico, baixo suporte social, histórico de doenças psiquiátricas, tristeza pós-parto, depressão pré-natal, baixa autoestima, ansiedade pré-natal e ou durante a gestação, estresse, gravidez não planejada, tentativa de interromper a gravidez, transtorno disfórico pré-menstrual, sentimentos negativos em relação à criança, falta de suporte emocional, neuroticismo, problemas conjugais e financeiros (ROBERTSON et al., 2004; MORAES et al., 2006). O diagnóstico desse distúrbio é feito da mesma forma que os demais transtornos de depressão (FRIEDMAN; RESNICK, 2009).

O tratamento para depressão pós-parto é semelhante ao tratamento dos outros subtipos de depressão, porém é necessário considerar as consequências que esse tratamento possa ter na mãe lactante e no lactente. Em roedores, em particular, Weinstock (2017) ressalta que o vínculo mãe-filhote é fundamental para o desenvolvimento geral da cria, e, portanto, alterações no comportamento materno podem gerar distúrbios permanentes nos filhotes. Essa situação é bastante relevante no contexto da depressão pós-parto também em seres humanos.

A depressão pós-parto leva a alterações comportamentais e cognitivas no desenvolvimento da progênie. Estudos apontam que a depressão materna nos primeiros seis meses pós-parto está associada com problemas comportamentais na criança na primeira infância até a adolescência (AVAN et al., 2010; MURRAY et al., 2011). Em relação ao desenvolvimento cognitivo, as principais consequências para a criança são: baixo nível de quociente intelectual (QI) e baixo nível de vocabulário; ainda foi observado que as alterações cognitivas são mais proeminentes em meninos (BRAND; BRENNAN, 2009; GRACE; EVINDAR; STEWART, 2003).

Essas consequências para o desenvolvimento da criança estão mais ligadas ao tempo em que a mãe permanece no estado depressivo, uma vez que ela possui participação fundamental no desenvolvimento intelectual e social nos primeiros anos de vida da criança (SOHR-PRESTON; SCARAMELLA, 2006).

Os medicamentos mais utilizados na atualidade para o tratamento da depressão são os ISRS (BUENO, 2011), inclusive indicados para a depressão pós-parto. Em uma revisão sistemática da literatura conduzida por Goracci et al.

(2015), no período de 1996 a 2014, sobre a relação entre uso de antidepressivos na gestação e a teratogênese apontou a ocorrência de efeitos teratogênicos em indivíduos expostos aos ISRS; entretanto, os resultados são inconsistentes na literatura para os antidepressivos tricíclicos e para a mirtazapina e a venlafaxina (inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina). Esses achados reforçam a importância de obter novas ferramentas farmacológicas ou o emprego de medicamentos já conhecidos e que se mostraram seguros para o tratamento desse distúrbio em mulheres lactantes.

## Uso da cetamina como antidepressivo

A cetamina, um agente anestésico sintetizado em 1962, foi introduzida no mercado para seu uso clínico em 1970 e é utilizada até hoje com essa finalidade (PELTONIEMI et al., 2016). Inicialmente foi empregada como anestésico de uso militar e sedativo para crianças em procedimentos cirúrgicos e em medicina veterinária (BHUTTA, 2007). Atualmente, é utilizada em cirurgias pediátricas, obstétricas, cardiovasculares, de trauma e em pacientes com queimaduras para analgesia em seres humanos e para anestesia de pequena duração e analgesia em diversas espécies animais, como felinos, caninos, equinos, ruminantes e espécies exóticas (ROFAEL; ABDEL-RAHMAN, 2002; SELLERS et al., 2010).

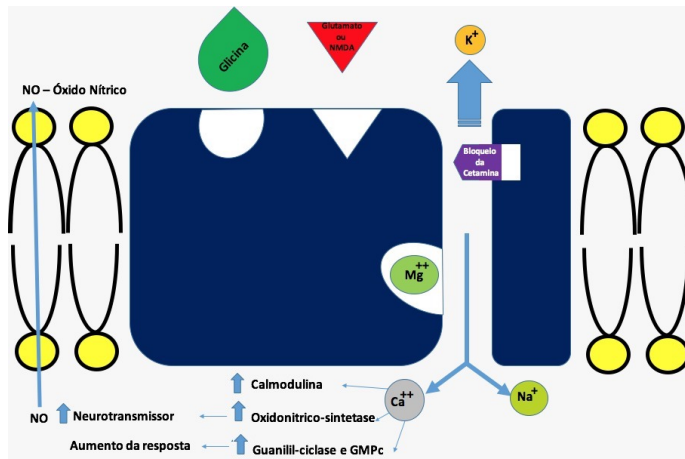
Esse medicamento produz efeito de anestesia dissociativa, em que não há perda real de consciência dos pacientes (eles podem permanecer com os olhos abertos e mover membros involuntariamente), seus reflexos respiratórios continuam preservados, mas são incapazes de responder a estímulos sensoriais (LI; VLISIDES, 2016; PONCE; FUKUSHIMA, 2017). Esse estado é resultado da dissociação funcional e eletrofisiológica entre os sistemas tálamo-neocortical e límbico (SILVA et al., 2010).

A cetamina atua em diversos tipos de receptor no sistema nervoso central, entre eles os receptores glutamatérgicos NMDA e não NMDA, opioides, monoaminérgicos, GABAérgicos, e em canais de cálcio voltagem-dependente (ROFAEL; ABDEL-RAHMAN, 2002; SILVA et al., 2010).

A principal ligação da cetamina ocorre com o receptor glutamatérgico NMDA, que é acoplado a um canal iônico com propriedades excitatórias; uma vez ligada ao receptor, há o bloqueio do influxo de cálcio, o que faz com que não ocorra a despolarização da célula (MION; VILLEVIEILLE, 2013) – Figura 1.



**Figura 1** Mecanismo de ação da cetamina no receptor glutamatérgico NMDA. A ligação da cetamina no sítio localizado no interior do canal iônico bloqueia o influxo de cálcio ( $Ca^{++}$ ), reduzindo, conseqüentemente, os níveis intracelulares de calmodulina e a atividade da oxidonítrico-sintetase (diminuindo os níveis do neurotransmissor óxido nítrico - NO) e da guanilil-ciclase (diminuindo os níveis de monofosfato cíclico de guanosina - GMPC)



$Mg^{++}$  = íon magnésio,  $Na^+$  = íon sódio e  $K^+$  = íon potássio.

Fonte: Elaborada pelos autores.

A cetamina, por ser um antagonista dos receptores glutamatérgicos NMDA, vem sendo bastante estudada para o uso como antidepressivo. Estudos clínicos constataram que uma única infusão de cetamina (0,5 mg/kg) administrada por via intravenosa, por um período de 40 minutos, reduz as manifestações clínicas da depressão por cerca de uma semana (ZARATE JR. et al., 2006). Os efeitos antidepressivos da cetamina aparecem cerca de quatro horas após sua administração por via intravenosa (ABDALLAH et al., 2016).

Como os efeitos da administração aguda de cetamina são transitórios, alguns estudos vêm sendo feitos para avaliar os efeitos dessa substância em uma administração crônica. Num desses estudos clínicos, observou-se que a administração oral de cetamina por 28 dias resultou em um efeito antidepressivo prolongado, não sendo relatados efeitos psicomiméticos, porém, como efeitos adversos, houve perturbações no sono e diarreia (IRWIN et al., 2013). Em outro estudo com pacientes bipolares, observou-se que a administração de cetamina, por via sublingual, promoveu melhora no humor em 70% dos pacientes, com efeito rápido após a administração (BROWNE; LUCKI, 2013).

Abdallah et al. (2016), em trabalho de revisão, mostram que a administração de repetidas doses de cetamina pode estender os efeitos antidepressivos dessa substância; a administração de 0,5 mg/kg de cetamina três vezes por semana, durante duas semanas, prolongou os efeitos antidepressivos da cetamina.

Em relação ao uso da cetamina como terapia para a depressão pós-parto, foi encontrado na literatura apenas um artigo desenvolvido por Xu et al. (2017). Nesse trabalho, os autores investigaram a eficácia da administração de 0,25 mg/kg de cetamina via intravenosa em mulheres durante a cirurgia de cesárea, na prevenção à depressão pós-parto. A avaliação da depressão foi feita três dias e seis semanas após o nascimento dos bebês, e os resultados mostraram que não houve diferença entre o grupo tratado e o placebo, reforçando a importância de mais estudos sobre os efeitos desse medicamento com essa finalidade.

A cetamina é uma molécula quiral, possuindo um centro estereogênico no carbono 2 (C2), e, em função disso, a molécula ocorre em duas formas enantioméricas: (R) e (S), as quais possuem atividade biológica distinta. O enantiômero (S), também conhecido como escetamina, apresentou atividade antidepressiva três vezes maior quando comparado à R-cetamina; isso ocorreu porque a escetamina possui afinidade cerca de quatro vezes maior pelos receptores glutamatérgicos NMDA, quando comparada à R-cetamina (DOMINO, 2010).

Um estudo duplo cego randomizado realizado por Singh et al. (2016) com pacientes adultos resistentes aos tratamentos comuns para a depressão mostrou que a administração intravenosa de escetamina nas doses de 20 e 40 mg/kg apresentou melhora significativa na manifestação clínica dessa doença quando comparados com o grupo placebo.

Recentemente, em uma série de relato de casos, são apresentadas evidências da segurança e eficácia da escetamina para tratamento de transtorno de depressão maior com características psicóticas, quando utilizada por via subcutânea (AJUB; LACERDA, 2018).

Além da escetamina, o Quadro 2 mostra as novas drogas inspiradas na cetamina que estão sendo testadas atualmente para o tratamento de depressão e seus alvos.

## CONCLUSÃO

A terapêutica tradicional para o tratamento da depressão durante o período pós-parto apresenta riscos para o desenvolvimento da progênie. Por isso, são necessários estudos que gerem o desenvolvimento de novas terapias para

essa doença. Nesse aspecto, a literatura mostra que a cetamina tem potencial promissor para o tratamento dos transtornos depressivos, incluindo a depressão pós-parto, minimizando os riscos para o desenvolvimento da progênie.

**Quadro 2** Novas drogas inspiradas na cetamina que estão sendo estudadas para o tratamento de depressão e seus respectivos alvos e fase da pesquisa clínica

Droga	Alvo	Fase da pesquisa clínica*
Escetamina	Receptor NMDA	III
AXS-05	Receptor NMDA	III
AVP-786	Receptor NMDA	II
CERC-301	Subunidade 2B do receptor NMDA	II
GLYX-13 e NRX-1074	Subunidade 2B do receptor NMDA	II
AV-101	Subunidade 2B do receptor NMDA	II

\* Há quatro fases. Fase II – estudo com cerca de 100 a 300 indivíduos que têm a doença; fase III – grandes estudos multicêntricos que acompanham milhares de pacientes (cerca de cinco a dez mil).

Fonte: Adaptado de Murrrough (2016).

## New trends of the ketamine use in depression disorders: implications in the development of progeny

### Abstract

NMDA glutamatergic receptors are potential targets for novel therapies for the treatment of depression, with ketamine, an antagonist of such receptors, as one of these therapies. Considering that there is a trend toward an increased clinical use of ketamine as an antidepressant and there is little information on the safety and efficacy of its prolonged use and in perinatal period, this review aims to provide more recent information on the effects of depression on progeny development and the general use of ketamine as a treatment for postpartum depression. For that, a bibliographic survey was conducted in guidelines and journals obtained from the SciELO, PubMed and ScienceDirect databases between the years 2000 and 2017, using the following terms as inclusion criteria: depression, postpartum depression, ketamine, antidepressant and escetamine. The selected studies show that

traditional therapy for the treatment of depression during the postpartum period presents risks to the development of the offspring, due to this fact, studies are needed that lead to the development of new therapies for this disease. Ketamine has promising potential for the treatment of depressive disorders in general, including postpartum depression, minimizing the risks to offspring development.

### Keywords

Ketamine. Depression. Development. Progeny. Antidepressant.

## Nuevas tendencias del uso de la ketamina en los trastornos de la depresión: implicaciones en el desarrollo de progenie

### Resumen

Los receptores glutamatérmicos NMDA se señalan como posibles objetivos de nuevas terapias para el tratamiento de la depresión, siendo la cetamina, un antagonista de estos receptores, como una de esas terapias. Considerando que hay una tendencia a la ampliación del uso clínico de la cetamina como antidepresivo y que hay poca información sobre la seguridad y eficacia de su uso prolongado y en el período perinatal, esta revisión tiene como objetivo presentar la información más reciente sobre los efectos de la depresión en el desarrollo de la progenie y el posible uso de la cetamina como tratamiento para la depresión posparto. Para ello, se realizó un relevamiento bibliográfico en directrices y periódicos obtenidos en las bases de datos SciELO, PubMed y ScienceDirect entre los años 2000 y 2017, utilizando los siguientes términos como criterios de inclusión: depresión, depresión posparto, cetamina, antidepresivo y escetamina. Los trabajos seleccionados mostraron que la terapia tradicional para el tratamiento de la depresión durante el período post-parto presenta riesgos para el desarrollo de la progenie y, debido a ese hecho, son necesarios estudios que generen el desarrollo de nuevas terapias para esa enfermedad. La cetamina tiene un potencial prometedor para el tratamiento de los trastornos depresivos en general, incluyendo la depresión posparto, minimizando los riesgos para el desarrollo de la prole.

### Palabras clave

Cetamina. Depresión. Desarrollo. Progenie. Antidepresivo.

## REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, C. G. et al. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annual Review of Medicine*, v. 66, p. 509-523, Jan. 2015. doi: 10.1146/annurev-med-053013-062946
- ABDALLAH, C. G. et al. Ketamine's mechanism of action: a path to rapid-acting antidepressants. *Depression and Anxiety*, v. 33, n. 8, p. 689-697, Aug. 2016. doi: 10.1002/da.22501
- AJUB, E.; LACERDA, A. L. T. Efficacy of esketamine in the treatment of depression with psychotic features – a case series. *Biological Psychiatry*, v. 83, n. 1, e15-e16, Jan. 2018. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.011
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V)*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992 p.
- AVAN, B. et al. Maternal postnatal depression and children's growth and behaviour during the early years of life: exploring the interaction between physical and mental health. *Archives of Disease in Childhood*, v. 95, n. 9, p. 690-695, 2010. doi: 10.1136/adc.2009.164848
- BERMAN, R. M. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, v. 47, n. 4, p. 351-354, Feb. 2000. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00230-9
- BHUTTA, A. T. Ketamine: a controversial drug for neonates. *Seminars in Perinatology*, v. 31, n. 5, p. 303-308, Oct. 2007. doi: 10.1053/j.semperi.2007.07.005
- BRAND, S. R.; BRENNAN, P. A. Impact of antenatal and postpartum maternal mental illness: how are the children? *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v. 52, n. 3, p. 441-455, Sept. 2009. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181b52930
- BROWNE, C. A.; LUCKI, I. Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Frontiers of Pharmacology*, v. 4, p. 1-18, Dec. 2013. doi: 10.3389/fphar.2013.00161
- BUENO, J. R. A era dos antidepressivos. Revisão sobre a escolha de um antidepressivo na prática clínica. *Revista Debate em Psiquiatria Clínica*, v. 1, n. 1, p. 6-14, jan./fev. 2011.
- CROWN, W. H. et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 63, n. 11, p. 963-971, Nov. 2002. doi: 10.4088/JCPv63n1102
- DOMINO, E. F. Taming the ketamine tiger. *American Society of Anesthesiology*, v. 113, n. 3, p. 678-686, Sept. 2010. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2
- FLECK, M. P. A. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 114-122, jun. 2003. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462003000200013>

FRIEDMAN, S. H.; RESNICK, P. J. Postpartum depression: an update. *Women's Health*, v. 5, n. 3, p. 287-295, May 2009. doi: 10.2217/whe.09.3

GARCIA, L. S. B. et al. Chronic administration of ketamine elicits antidepressant-like effects in rats without affecting hippocampal brain-derived neurotrophic factor protein levels. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 103, n. 6, p. 502-506, Dec. 2008a. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00210.x

GARCIA, L. S. B. et al. Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 32, n. 1, p. 140-144, 2008b. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.07.027

GAVIN, N. I. et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstetrics & Gynecology*, v. 106, n. 5, p. 1071-1083, 2005. doi: 10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db

GORACCI, A. et al. Antidepressant use in pregnancy: a critical review of the risk and benefits. *Rivista di Psichiatria*, v. 50, n. 3, p. 118-126, May/June 2015. doi: 10.1708/1910.20792

GRACE, S. L.; EVINDAR, A.; STEWART, D. E. The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: a review and critical analysis of the literature. *Archives of Women's Mental Health*, v. 6, n. 4, p. 263-274, Nov. 2003. doi: 10.1007/s00737-003-0024-6

GUEDES, A. C. E. et al. Depressão pós-parto: incidência e fatores de risco associados. *Revista de Medicina*, v. 90, n. 3, p. 149-154, 2011. doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v90i3p149-154>

HOLUBOVA, K. et al. Pregnanolone glutamate, a novel use-dependent NMDA receptor inhibitor, exerts antidepressant-like properties in animal models. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v. 8, n. 130, p. 1-10, Apr. 2014. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00130

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Pesquisa Nacional de Saúde 2013*. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. 181 p.

IRWIN, S. A. et al. Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: a 28-day open-label proof-of-concept trial. *Journal of Palliative Medicine*, v. 16, n. 8, p. 958-965, Aug. 2013. doi: 10.1089/jpm.2012.0617

JAVITT, D. C. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, v. 9, p. 984-997, 2004. doi: 10.1038/sj.mp.4001551

LI, L.; VLISIDES, P. E. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 10, n. 612, p. 1-15, Nov. 2016. doi: 10.3389/fnhum.2016.00612

MAENG, S. et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biological Psychiatry*, v. 63, n. 4, p. 349-352, Feb. 2008. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.028

MION, G.; VILLEVIEILLE, T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*, v. 19, n. 6, p. 370-380, June 2013. doi: 10.1111/cns.12099

MITCHELL, P. B. et al. Efficacy of venlafaxine and predictors of response in a prospective open-label study of patients with treatment-resistant major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 20, n. 4, p. 483-487, Aug. 2000. doi: 10.1097/00004714-200008000-00014

MORAES, I. G. S. et al. Prevalência da depressão pós-parto e fatores associados. *Revista de Saúde Pública*, v. 40, n. 1, p. 65-70, 2006. doi: 10.1590/S0034-89102006000100011

MURRAY, L. et al. Maternal postnatal depression and the development of depression in offspring up to 16 years of age. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 50, n. 5, p. 460-470, May 2011. doi: 10.1016/j.jaac.2011.02.001

MURROUGH, J. W. Ketamine for depression: an update. *Biological Psychiatry*, v. 80, n. 6, p. 416-418, Sept. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.005>

O'HARA, M. W.; MCCABE, J. E. Postpartum depression: current status and future directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, v. 9, p. 379-407, 2013. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10*. São Paulo, 2008. Disponível em: <[www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm](http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm)>. Acesso em: 25 set. 2017.

PAYNE, J. L. Antidepressant use in the postpartum period: practical considerations. *American Journal of Psychiatry*, v. 164, n. 9, p. 1329-1332, Sept. 2007. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07030390

PELTONIEMI, M. A. et al. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 55, n. 9, p. 1059-1077, Sept. 2016. doi: 10.1007/s40262-016-0383-6

PONCE, F.; FUKUSHIMA, A. R. Aspectos farmacológicos e toxicológicos da cetamina: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, v. 6, n. 2, p. 210-227, 2017. doi: 10.17063/bjfs6(2)y2017210

ROBERTSON, E. et al. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *General Hospital Psychiatry*, v. 26, n. 4, p. 289-295, 2004. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2004.02.006

ROFAEL, H. Z.; ABDEL-RAHMAN, M. S. Development and validation of high-performance liquid chromatography method for the determination of cocaine, its metabolites and ketamine. *Journal of Applied Toxicology*, v. 22, n. 2, p. 123-128, Mar./Apr. 2002. doi: 10.1002/jat.837

SELLERS, G. et al. Pharmacokinetics of ketamine in plasma and milk of mature Holstein cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 33, n. 5, p. 480-484, Oct. 2010. doi: 10.1111/j.1365-2885.2010.01159.x

SILVA, F. C. C. et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. *Revista de Neurociência*, v. 18, n. 2, p. 227-237, 2010. Disponível em: <<http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1802/349%20revisao.pdf>>. Acesso em: 16 jul. 2018.

SINGH, J. B. et al. Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, v. 80, n. 6, p. 424-431, Sept. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.018>

SOHR-PRESTON, S. L.; SCARAMELLA, L. V. Implications of timing of maternal depressive symptoms for early cognitive and language development. *Clinical Child and Family Psychology Review*, v. 9, n. 1, p. 65-83, Mar. 2006. doi: [10.1007/s10567-006-0004-2](https://doi.org/10.1007/s10567-006-0004-2)

STRASBURGER, S. E. et al. What is the mechanism of ketamine's rapid-onset antidepressant effect? A concise overview of the surprisingly large number of possibilities. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 42, n. 2, p. 147-154, Apr. 2017. doi: [10.1111/jcpt.12497](https://doi.org/10.1111/jcpt.12497)

VANNUCCHI, A.; VANNUCCHI, A. M. C. Quatro enfoques da depressão. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, Sorocaba, v. 14, n. 4, p. 169-172, 2012.

WEINSTOCK, M. Prenatal stressors in rodents: effects on behavior. *Neurobiology of Stress*, v. 6, p. 3-13, Feb. 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.004>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Mental health: depression*. Washington, 2016. Disponível em: <[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/)>. Acesso em: 23 jan. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. Geneva, 2017. Disponível em: <[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/)>. Acesso em: 10 set. 2017.

XIA, B. et al. Chronic stress prior to pregnancy potentiated long-lasting postpartum depressive-like behavior, regulated by Akt-mTOR signaling in the hippocampus. *Scientific Report*, v. 6, n. 35042, 2016. doi: [10.1038/srep35042](https://doi.org/10.1038/srep35042)

XU, Y. et al. Single bolus low-dose of ketamine does not prevent postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective clinical trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 295, n. 5, p. 1167-1174, May 2017. doi: [10.1007/s00404-017-4334-8](https://doi.org/10.1007/s00404-017-4334-8)

ZAJECKA, J. M. Clinical issues in long-term treatment with antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 61, n. 2, p. 20-25, 2000.

ZARATE JR., C. A. et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, v. 63, n. 8, p. 856-864, 2006. doi: [10.1001/archpsyc.63.8.856](https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856)