

MARÍA CAMILA ACERO CASTILLO

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE AS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS  
DA CETAMINA NA ESQUIZOFRENIA E NA DEPRESSÃO**

Brasília

2022



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MARÍA CAMILA ACERO CASTILLO**

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE AS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**  
**DA CETAMINA NA ESQUIZOFRENIA E NA DEPRESSÃO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Plakoudi Souto Maior

Brasília  
2022

MARÍA CAMILA ACERO CASTILLO

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE AS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS  
DA CETAMINA NA ESQUIZOFRENIA E NA DEPRESSÃO**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre em Ciências da  
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

**Aprovado em**

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Rafael Plakoudi Souto Maior (Presidente)**

**Universidade de Brasília**

**Profa. Dra. Silvia Botelho de Oliveira**

**Universidad Pontificia Bolivariana**

**Prof. Dr. Vitor Mota Moreira**

**Universidade de Brasília**

**Prof. Dr. Fábio Viegas Caixeta**

**Universidade de Brasília (Suplente)**

## AGRADECIMENTOS

À minha família, principalmente a meus pais, Ingrid Nathalia Castillo Luque e Zamir Eduardo Acero Martinez, por me guiarem, por seu apoio e amor incondicional, e por me dar a motivação de sempre seguir adiante e não desfalecer. Às minhas irmãs Daniela e Ana María, e irmãos, Juan David e Matias, por seu sorriso e amor tão forte que transpassa fronteiras.

Agradeço à minha mãe, por seu sacrifício, amor e entrega durante minha vida inteira. Ao meu pai, por me ensinar que aprender e desaprender é o melhor jeito de amar. À Dani, por ser meu apoio, minha melhor amiga e a melhor irmã que a vida poderia me dar.

À Mariel, minha companheira de vida, que foi força, fôlego e paz em cada momento deste processo. Agradeço seu amor, sua companhia e sua magia na minha vida. Este é só o começo.

Agradeço de forma especial à Mariana Bicalho e João Vitor Fregonasse, por sua amizade, por abrir as portas das suas casas e corações, e fazer que eu me sentir em família a todo momento.

Ao programa de bolsas PAEC-OEA-GCUB pela oportunidade de vir para o Brasil e continuar meu caminho na área de pesquisa que eu amo. Ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pela oportunidade de realização deste trabalho. À CAPES, pelo apoio financeiro.

Ao meu grupo de pesquisa do Laboratório de Neurociências e Comportamento da Universidade de Brasília pelo conhecimento compartilhado. De forma especial, ao Pedro H. Cordeiro, Ana Luisa Lamounier Costa e Helena Schuch pelo acolhimento, companhia e amizade oferecida.

Finalmente, quero agradecer ao meu co-orientador Prof. Dr. Fábio Viegas Caixeta e ao meu orientador Prof. Dr. Rafael Plakoudi Souto Maior pela orientação na realização deste trabalho, por sua confiança, paciência, conselhos, sugestões e conhecimento oferecido. Agradeço profundamente por essa oportunidade.

## RESUMO

A cetamina é um antagonista do receptor de glutamato do tipo NMDA (N-metil-D-aspartato), que apresenta uma miríade de efeitos farmacológicos e comportamentais, incluindo propriedades anestésicas, sedativas, amnésicas, analgésicas e anti-inflamatórias. Entretanto, em doses subanestésicas, inúmeros estudos ao longo de várias décadas estabeleceram um perfil relevante da cetamina tanto no estudo da esquizofrenia quanto no tratamento da depressão. Nesta revisão da literatura científica, portanto, estão relatados e discutidos o estado-da-arte do papel da cetamina como modelo farmacológico da esquizofrenia e como fármaco antidepressivo tanto em modelos animais como em estudos com participantes humanos. A ação deste composto para a indução de sintomas positivos, negativos e cognitivos auxiliou na elaboração e consolidação da hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. Por outro lado, são bastante promissores os resultados clínicos e pré-clínicos da cetamina no tratamento de depressão refratária. Ao se explorar os mecanismos de ação deste composto, em ambas as condições psiquiátricas, sobretudo no que tange os receptores do tipo NMDA, evidencia-se uma contribuição mútua entre linhas de pesquisa na Psicofarmacologia.

Palavras-chave: cetamina; NMDA; esquizofrenia; depressão.

## **ABSTRACT**

Ketamine is an NMDA (N-methyl-D-aspartate) glutamate receptor antagonist, which has a myriad of pharmacological and behavioral effects, including anesthetic, sedative, amnestic, analgesic, and anti-inflammatory properties. However, at subanesthetic doses, numerous studies over several decades have established a relevant profile of ketamine in both the study of schizophrenia and the treatment of depression. In this review of the scientific literature, an overview of the state-of-the-art role of ketamine as a pharmacological model of schizophrenia and as an antidepressant drug both in animal models and in studies with human participants is discussed. The action of this compound for the induction of positive, negative, and cognitive symptoms helped to shape and consolidate the glutamatergic hypothesis of schizophrenia. On the other hand, there are very promising the clinical and preclinical results of ketamine in the treatment of refractory. When exploring the mechanisms of action of this compound, in both psychiatric disorders, especially through the involvement of NMDA receptors, a mutual contribution between research lines in Psychopharmacology is evidenced.

Keywords: ketamine; NMDA; schizophrenia; depression.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura molecular e metabolismo da cetamina.....	16
Figura 2. Síntese e sinapse glutamatérgica.....	22
Figura 3. Estrutura do receptor NMDA.....	24
Figura 4. Hipótese dopaminérgica da esquizofrenia.....	33
Figura 5. Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas positivos da esquizofrenia I.....	36
Figura 6. Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas positivos da esquizofrenia II.....	37
Figura 7. Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas negativos da esquizofrenia.....	38
Figura 8. Hipótese monoaminérgica clássica da depressão: ausência de depressão.....	46
Figura 9. Hipótese monoaminérgica clássica da depressão.....	47
Figura 10. Hipótese dos receptores monoaminérgicos para a depressão.....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Alvos moleculares da cetamina.....	27
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT - Serotonina

ACh - Acetilcolina

AMPA - Receptores ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

ATV - Area Tegmental Ventral

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

CCA – Córtex Cingulado Anterior

CE – Corpo Estriado

CID-11 – Classificação Internacional de Doenças

CLZ - Clozapina

CPF - Córtex Pré-frontal

CPFm - Córtex Pré-frontal Medial

DA - Dopamina

DHNK – Dehidronorcetamina

DRT – Depressão Resistente ao Tratamento

EAAT - Transportador de Aminoácidos Excitatórios

GABA - Ácido  $\gamma$ -amino-butírico

GAD<sub>67</sub> - Descarboxilase do Ácido Glutâmico

GD – Giro Dentado

HDRS - Escala de Classificação da Depressão de Hamilton

HNK - Hidroxinorcetamina

IM - Intramuscular

IN - Intranasal

IR - Intraretal

IV- Intravenosa

LSD – Ácido Lisérgico

MK-801 - Dizocilpina

NA - Noradrenalina

NADPH - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido

NorKet - Norcetamina

NMDA - N-metil-D-aspartato

NMDAR - Receptores de NMDA

NMDAR-mEPSCs - NMDAR em repouso

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCP - Fenciclidina

PV - Parvalbumina

RMF - Ressonância Magnética Funcional

SNC – Sistema Nervoso Central

SNRI - Inibidores de Recaptação de Serotonina-Noradrenalina

SSRI - Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TNF – Teste de Nado Forçado

TSC - Teste de Suspensão de Cauda

VO - Via Oral

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	13
1.1. Cetamina e anestesia .....	13
1.2. Farmacocinética da cetamina .....	14
1.3. Efeitos gerais da cetamina .....	15
1.4. Farmacodinâmica da cetamina .....	19
1.4.1. <i>Mecanismos dependentes de glutamato</i> .....	19
1.4.2. <i>Mecanismos independentes de glutamato</i> .....	24
2. Esquizofrenia .....	28
2.1. Neurotransmissores e circuitos na esquizofrenia .....	29
2.1.1. <i>Hipótese dopaminérgica da esquizofrenia</i> .....	29
2.1.2. <i>Hipótese glutamatérgica da Esquizofrenia</i> .....	31
2.1.3. <i>Síntese da hipótese da hipofunção dos receptores NMDA com a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia</i> .....	34
2.2. Cetamina vs esquizofrenia .....	37
3. Depressão .....	42
3.1. Neurotransmissores e circuitos na depressão .....	43
3.1.1. <i>Hipótese monoaminérgica clássica da depressão</i> .....	44
3.1.2. <i>Hipótese dos receptores monoaminérgicos</i> .....	45
3.1.3. <i>Estresse, BDNF e atrofia cerebral na depressão</i> .....	47
3.2. Cetamina vs depressão .....	48
4. Considerações finais .....	54
5. Referências .....	58

## 1. Introdução

### 1.1. Cetamina e anestesia

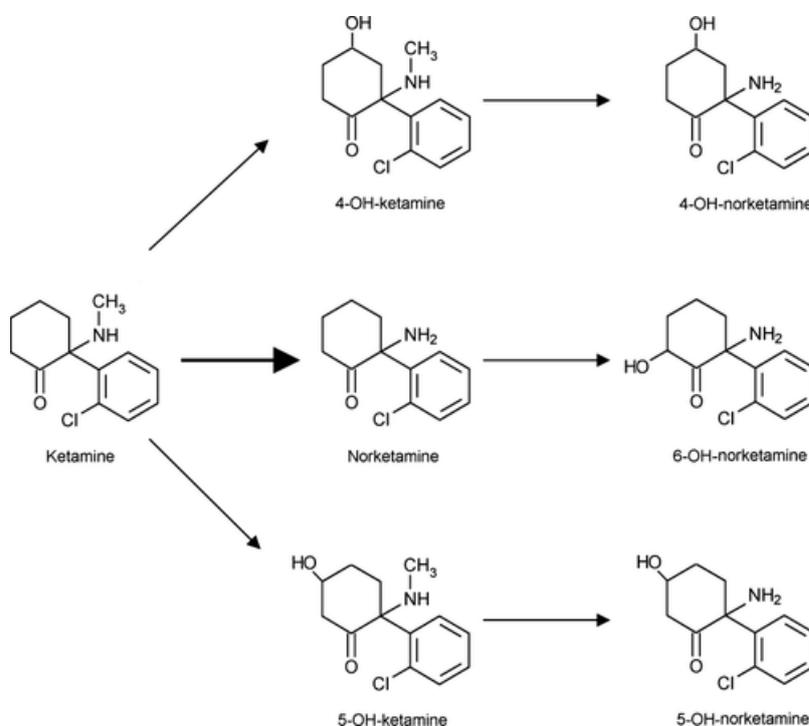
A cetamina (2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-cicloexan-1-ona) é um agente farmacológico, antagonista do receptor de glutamato do tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) (DOMINO; CHODOFF; CORSSSEN, 1965), com propriedades anestésicas, sedativas, amnésicas, analgésicas e anti-inflamatórias de ação curta (CRUZ et al., 2008). É derivada da Fenciclidina (PCP), sintetizada pela primeira vez no laboratório Parke & Davis em 1965 (DOMINO; CHODOFF; CORSSSEN, 1965). A cetamina é caracterizada por sua segurança, curta duração e modo de ação, e tornou-se uma droga importante na medicina de emergência e no controle da dor (KOHTALA, 2021). Além da sua ação analgésica e anestésica, tem sido utilizada para o tratamento de síndromes da dor, dependência de drogas, depressão resistente ao tratamento (DRT) e transtornos psiquiátricos, bem como em pesquisas experimentais, contribuindo para a compreensão do sistema glutamatérgico no desenvolvimento de modelos animais de esquizofrenia (FROHLICH; HORN, 2013; KOHTALA, 2021; NOWACKA; BORCZYK, 2019; STAHL, 2017).

A anestesia derivada da administração de cetamina foi denominada anestesia dissociativa, teve seus primeiros dados obtidos a partir dos estudos dos efeitos da cetamina em humanos. A primeira administração de cetamina foi feita em 20 prisioneiros voluntários da Prisão Estadual de Southern Michigan em Jackson, nos Estados Unidos da América e, dependendo da dose, a droga produzia anestesia total e analgesia profunda significativa, sem efeitos na função hepática ou renal e na contagem sanguínea (DOMINO; CHODOFF; CORSSSEN, 1965). Nesse estudo identificaram que, adicionalmente à anestesia profunda a cetamina gerou um estado de consciência alterada na qual os olhos permaneceram abertos com nistagmo, e os reflexos laríngeo, corneano e pupilar preservados (DOMINO; CHODOFF; CORSSSEN, 1965).

A cetamina é uma molécula aril-ciclo-alquilamina hidrossolúvel (Figura 1) que tem uma massa molecular de 237,72 g/mol ( $\approx 237,72$  Da) e pKa 7,5. Pode ser usada como cloridrato em uma solução aquosa levemente ácida (pH 3,5-5,5) onde algumas vezes inclui cloreto de benzetônio ou clorobutanol como conservantes (MION; VILLEVIEILLE, 2013). Por outro lado, a cetamina é uma mistura racêmica de dois enantiômeros S (+) – cetamina e R (-) – Cetamina (MION; VILLEVIEILLE, 2013). O enantiômero ativo é S (+) – cetamina é quatro vezes mais potente que o isômero R (-) – cetamina (MION; VILLEVIEILLE, 2013), e

duas vezes mais potente como bloqueador de NMDA que a forma racêmica, mas menos psicotomimética em humanos (WHITE et al., 1985) e roedores (LIU; JI; ZHU, 2006). Porém, tem um tempo de recuperação mais rápido, o qual faz dele uma melhor opção para uso em anestesia em comparação com a forma racêmica (PAI; HEINING, 2007). Embora que o isômero S(+) seja um anestésico mais potente do que o isômero R(-), em doses subanestésicas a R(-) parece provocar menos efeitos dissociativos e psicotomiméticos que a S(+) (PASSIE et al., 2021).

**Figura 1. Estrutura molecular e metabolismo da cetamina**



Fonte: (MION; VILLEVIEILLE, 2013)

## 1.2. Farmacocinética da cetamina

A cetamina tem como fórmula química  $C_{13}H_{16}ClNO$ , com uma molécula parcialmente hidrossolúvel, mas com uma grande lipossolubilidade, razão pela qual atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica (GAO; REJAEI; LIU, 2016; SIGTERMANS et al., 2010), tendo um efeito cumulativo e a resistência gradual que aumenta com a administração repetida (KURDI; THEERTH; DEVA, 2014). É distribuída no organismo em um sistema de três compartimentos: primeiramente, é diluída na corrente sanguínea, depois diminui

rapidamente a concentração plasmática pela distribuição e captação rápida dos tecidos, em particular pelo cérebro; e finalmente, passa pela fase de eliminação (CRUZ et al., 2008).

Em humanos, é frequentemente administrada pelas vias intravenosa (IV), intramuscular (IM), intrarretal (IR), oral (VO) ou intranasal (IN) (MION; VILLEVIEILLE, 2013), sendo metabolizada por via hepática (CORDIOLI; GALLOIS; ISOLAN, 2015). Pela via IM, a cetamina apresenta uma biodisponibilidade de 93% com pico plasmático obtido em 5 minutos, com um efeito máximo ao redor de 20 minutos (CRUZ et al., 2008; MION; VILLEVIEILLE, 2013).. A biodisponibilidade por via oral é de 20% em função do metabolismo hepático (YANAGIHARA et al., 2003), com um pico de concentração de 20 a 30 minutos (NOPPERS et al., 2010). Em contraste, a biodisponibilidade por via IR é de 30%, ao passo que a da via IN é de 45% (YANAGIHARA et al., 2003). Em geral, a cetamina tem uma meia-vida de eliminação de 2-3 horas (MION; VILLEVIEILLE, 2013), sendo excretada na urina e nas fezes como norcetamina (NorKet) e como derivados hidroxilados (KURDI; THEERTH; DEVA, 2014). Em relação à sedação e analgesia, a dose típica para a administração IV é de 0,2 a 0,75 mg/kg durante 2-3 minutos e, por via IM, a dose é de 2 a 4 mg/kg (ROWLAND, 2005).

O metabolismo da cetamina é caracterizado por uma baixa ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 10-30%, tendo uma distribuição extensa por causa da lipossolubilidade (CORDIOLI; GALLOIS; ISOLAN, 2015; MION; VILLEVIEILLE, 2013). A metabolização hepática é dada pela via microssomial enzimática do citocromo P450, tendo como primeiro metabólito a NorKet (CORDIOLI; GALLOIS; ISOLAN, 2015). A via metabólica mais importante da cetamina é a N-desesmetilação, a qual forma NorKet, um metabólito ativo que é principalmente hidroxilado em 6-hidroxi-norcetamina (Figura 1) e, após glucuronoc conjugação, é excretado pelas vias renal (90%) e biliar (5%) (CORDIOLI; GALLOIS; ISOLAN, 2015; MION; VILLEVIEILLE, 2013). Além dessa via metabólica, a cetamina pode ser diretamente convertida em Hidroxicetamina (NOPPERS et al., 2011). Neste caso, o processo não envolveria metabolismo hepático exclusivamente, incluindo participação significativa dos rins, intestinos e pulmões (EDWARDS; MATHER, 2001).

### **1.3. Efeitos gerais da cetamina**

A cetamina produz um estado de anestesia diferente em comparação com outros anestésicos (babituricos, propofol, benzodiazepínicos, etc) (CORSSSEN; DOMINO, 1966),

tendo um potencial alucinógeno nos níveis molecular, neural e comportamental (SCHWERTNER et al., 2019). O estado de anestesia induzido pela cetamina se assemelha à catalepsia, e é chamada de “anestesia dissociativa”. Neste tipo de anestesia, o paciente apresenta uma dissociação do ambiente, onde os olhos permanecem abertos, com nistagmo típico e conservação dos reflexos laríngeo, corneano e pupilar (CORDIOLI; GALLOIS; ISOLAN, 2015; DOMINO; CHODOFF; CORSSSEN, 1965; KURDI; THEERTH; DEVA, 2014; MION; VILLEVIEILLE, 2013; SDRALES; MILLER, 2019). Além de uma dilatação moderada das pupilas, lacrimejamento, salivação e aumento no tônus do músculo esquelético, com movimentos aparentemente coordenados, porém sem propósito, das extremidades (CORDIOLI; GALLOIS; ISOLAN, 2015; DOMINO; CHODOFF; CORSSSEN, 1965; KURDI; THEERTH; DEVA, 2014; MION; VILLEVIEILLE, 2013; SDRALES; MILLER, 2019). Adicionalmente, podem ser observados também, alguns movimentos e hipertonia muscular (MION; VILLEVIEILLE, 2013).

Por outro lado, a cetamina pode gerar alguns efeitos psicotomiméticos transitórios como delírios, ansiedade e agitação severa (PETERSEN; STILLMAN, 1978). De forma geral, todas as ações catalépticas, amnésicas, analgésicas profundas e anestésicas da cetamina são dose-dependente (KOLAWOLE, 2001; KURDI; THEERTH; DEVA, 2014; MCKINLEY; PANAKOS; YOUSEF, 2021; NOWACKA; BORCZYK, 2019), e seu uso tem identificado uma ampla margem de segurança, o que assegurou seu uso generalizado na veterinária e medicina prática, a qual abarca desde ambientes pediátricos até anestesia no campo de batalha (PETERSEN; STILLMAN, 1978).

Além disso, a cetamina estimula o sistema nervoso simpático, apresentando uma estimulação do sistema cardiovascular que resulta em um aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e débito cardíaco (KOLAWOLE, 2001; KURDI; THEERTH; DEVA, 2014), além de ter um perfil dilatador brônquico (DOMINO; CHODOFF; CORSSSEN, 1965; GAO; REJAEI; LIU, 2016). Entretanto, ela pode ser utilizada tanto em crianças como em adultos, em casos de exacerbação do quadro clínico de asma, melhorando a ventilação e as trocas gasosas, e evitando assim a ventilação mecânica (ELKOUNDI et al., 2018; GAO; REJAEI; LIU, 2016; MCKINLEY; PANAKOS; YOUSEF, 2021; SHLAMOVITZ; HAWTHORNE, 2011). Tem sido demonstrado, que a cetamina aumenta a incidência e gravidade de náuseas e vômitos pós-operatórios (SONG et al., 2013), assim como, as secreções salivares, causando uma obstrução parcial das vias aéreas e o aumento da incidência do laringoespasma (GAO;

REJAEI; LIU, 2016). Por outro lado, tem sido identificado que gera sintomas gastrointestinais superiores, mais especificamente dor epigástrica, em pacientes que fazem uso da cetamina de maneira frequente (POON et al., 2010).

Em sujeitos saudáveis, a cetamina produz alterações clínicas e eletrofisiológicas que são transitórias e reversíveis que mimetizam sintomas/sinais da esquizofrenia (DE LA SALLE et al., 2016; FRISTON et al., 2016; SCHWERTNER et al., 2019). Conforme mostrado por Ressonância Magnética Funcional (RMF), a cetamina diminui a atividade do córtex insular e do tálamo, estruturas geralmente ativadas por estimulação dolorosa (ROGERS et al., 2004; SCHWERTNER et al., 2019; SPRENGER et al., 2006). Doses subanestésicas de cetamina IV geraram, em homens voluntários saudáveis que receberam estímulos de calor dolorosos, uma diminuição da percepção da dor e a atividade cerebral no córtex somatossensorial secundário, ínsula e córtex cingulado anterior (CCA). Esta última tem sido associada ao componente da dor afetiva que sublinha a potência da cetamina na modulação do processamento da dor afetiva (SPRENGER et al., 2006).

Em doses subanestésicas, o uso de cetamina pode induzir comprometimento cognitivo, despersonalização, psicoses do tipo esquizofrênica e comprometimento da memória (ANDRADE, 2017; GAO; REJAEI; LIU, 2016; HONEY et al., 2005; NOWACKA; BORCZYK, 2019; SCHWERTNER et al., 2019). Estudos de RMF mostraram que a administração da cetamina altera a atividade frontal e hipocampal normais durante a codificação e recuperação da memória (HONEY et al., 2005). Por outro lado, ao ser usada como anestésico em pacientes maiores de 16 anos, pode induzir uma sensação de flutuação, sonhos vívidos desagradáveis, pesadelos, alucinações e delírios (GAO; REJAEI; LIU, 2016). É importante ressaltar que esses tipos de comportamento têm uma aparição muito rara em crianças, tendo uma frequência de aparição que varia entre 5 e 30% (FROHLICH; VAN HORN, 2014).

Em estudos com roedores, a cetamina mostrou induzir neurodegeneração no cérebro de maneira dose-dependente — de forma que ao se limitar a exposição, pode-se limitar o potencial de neurodegeneração (GAO; REJAEI; LIU, 2016; TURNER et al., 2012)— além de aumentar o metabolismo cerebral, o fluxo sanguíneo e a pressão intracraniana (JERABEK et al., 2010). Os efeitos psicoativos mais comuns relatados após uma única administração subanestésica IV de cetamina incluem dissociação (distorções em estímulos visuais, auditivos ou somatossensoriais, ou alterações na percepção de si mesmo ou do tempo), efeitos

psicotomiméticos positivos (desorganização conceitual, alucinações, suspeita, incomum conteúdo do pensamento) e efeitos psicotomiméticos negativos (afeto embotado, retraimento emocional, retardo motor) (ZANOS et al., 2018).

Embora a importância clínica dos metabólitos NorKet, dehidronorcetamina (DHNK) e hidroxinorcetamina (HNK) durante muito tempo foi considerada irrelevante, diferentes pesquisas têm determinado que esses metabólitos podem ser os responsáveis por uma parte importante das propriedades antidepressivas da cetamina (KAMP et al., 2020; KROIN et al., 2019; LUMSDEN et al., 2019; NOPPERS et al., 2011).

Nesse sentido, Leung e Baillie (1986) demonstraram que tanto a cetamina quanto a NorKet produzem atividades no sistema nervoso central (SNC) gerando anestesia geral e aumentando a atividade locomotora espontânea durante a fase de recuperação pós-anestésica, assim como o efeito antinociceptivo (HERD; ANDERSON; HOLFORD, 2007). Por outro lado, Horacek et al., (2010) relataram que em voluntários saudáveis, as concentrações plasmáticas de cetamina e NorKet diminuíram a onda teta pré-frontal, e que isso pode ser chave para os efeitos antidepressivos da cetamina. Alguns outros estudos determinaram que o efeito antidepressivo prolongado de uma única infusão de cetamina em humanos, foi possível graças à curta meia vida da cetamina (2 horas) e da NorKet (5 horas) (NEWCOMER et al., 1999; WHITE et al., 1985; ZARATE et al., 2006).

Por sua vez, Paul et al., (2014) demonstraram que a HNK tem uma importante atividade farmacológica tanto *in vitro* quanto *in vivo*, contribuindo assim nos efeitos moleculares produzidos por doses subanestésicas de cetamina. Pesquisas tem demonstrado que a HNK não possui atividade anestésica (LEUNG; BAILLIE, 1986), e que alguns dos enantiômeros desse metabólito não são ativos nos receptores NMDA (NMDAR) (MOADDEL et al., 2013). Moaddel et al. (2015) afirmam que essa ativação reduzida do NMDAR por parte da HNK é benéfica, uma vez que leva à diminuição da neurotoxicidade, morte sináptica e depressão, demonstrando que esse metabólito possui propriedades farmacológicas chave. No entanto, no estudo de Moaddel et al. (2013), já havia identificado que a HNK seria um inibidor potente de receptores nACh, o que poderia indicar sua importância nos efeitos antidepressivos da cetamina. Adicionalmente, tem-se encontrado que a HNK tem um papel importante na produção de analgesia e modelos de dor em roedores, mas sem os efeitos psicotomiméticos próprios da esquizofrenia, que muitas vezes obstruem o uso da cetamina no tratamento da dor crônica (KROIN et al., 2019). Em síntese, a HNK é um composto farmacologicamente ativo,

o qual parece estar relacionado com a resposta positiva à terapia com cetamina em pacientes que sofrem de depressão bipolar e DRT.

#### **1.4. Farmacodinâmica da cetamina**

A maioria dos efeitos anestésicos, analgésicos e psicodislépticos da cetamina são mediados por sua ação nos NMDAR (NOWACKA; BORCZYK, 2019), nos quais a cetamina atua como um bloqueador não-competitivo do canal iônico e assim modula a neurotransmissão excitatória do glutamato (KOHTALA, 2021; MION; VILLEVIEILLE, 2013; ZANOS et al., 2018). Ambos enantiômeros S(+)- e R(-)- compartilham a capacidade de bloquear NMDAR, mas diferem ligeiramente em sua potência e em seus efeitos. Por exemplo, a S(+)-cetamina tem uma potência anestésica duas vezes maior, enquanto os efeitos antidepressivos de R(-)-cetamina são três vezes mais potentes do que os da S(+)-cetamina (KAMP et al., 2020; KOHTALA, 2021; ZANOS et al., 2018).

Como veremos mais abaixo, a cetamina interage com vários outros receptores independentes de glutamato, incluindo os de Dopamina (DA), de Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), sigma, opioides, nicotínicos, muscarínicos e colinérgicos, bem como canais dependentes de nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (MION; VILLEVIEILLE, 2013; ZANOS et al., 2018).

##### ***1.4.1. Mecanismos dependentes de glutamato***

Nos últimos anos, o glutamato tem demonstrado apresentar um papel essencial na fisiopatologia de alguns transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia e a depressão, constituindo um importante alvo de novas substâncias psicofarmacológicas no tratamento dessas doenças (HASSEL; DINGLEDINE, 2012; STAHL, 2014; VANDENBERG; RYAN, 2013). O glutamato ou ácido glutâmico é um aminoácido que, além de participar na biossíntese de proteínas, é considerado como o principal neurotransmissor excitatório do SNC, estando envolvido na ativação de praticamente todos os neurônios do SNC (HASSEL; DINGLEDINE, 2012; STAHL, 2014; VANDENBERG; RYAN, 2013).

Na transmissão sináptica, o glutamato é sintetizado principalmente nos astrócitos a partir da glutamina. Os astrócitos também regulam a disponibilidade de glutamato por meio da reciclagem e regeneração deste neurotransmissor após sua liberação na fenda sináptica (Figura 2). O glutamato é liberado pelas vesículas sinápticas que o armazenam nos neurônios

glutamatérgicos, e vai interagir com NMDAR, AMPA, cainato ou receptores metabotrópicos pós-sinápticos, na sinapse, e em seguida é captado por astrócitos vizinhos por meio do transportador de aminoácidos excitatórios (EAAT) (Figura 2). Tanto o neurônio glutamatérgico pré-sináptico, quanto o pós-sináptico podem também apresentar EAATs, mas esses EAATs não parecem desempenhar um papel muito importante na reciclagem e na recuperação do glutamato, quanto os EAATs presentes nos astrócitos (HASSEL; DINGLELINE, 2012; STAHL, 2014; VANDENBERG; RYAN, 2013).

**Figura 2. Síntese e sinapse glutamatérgica.**

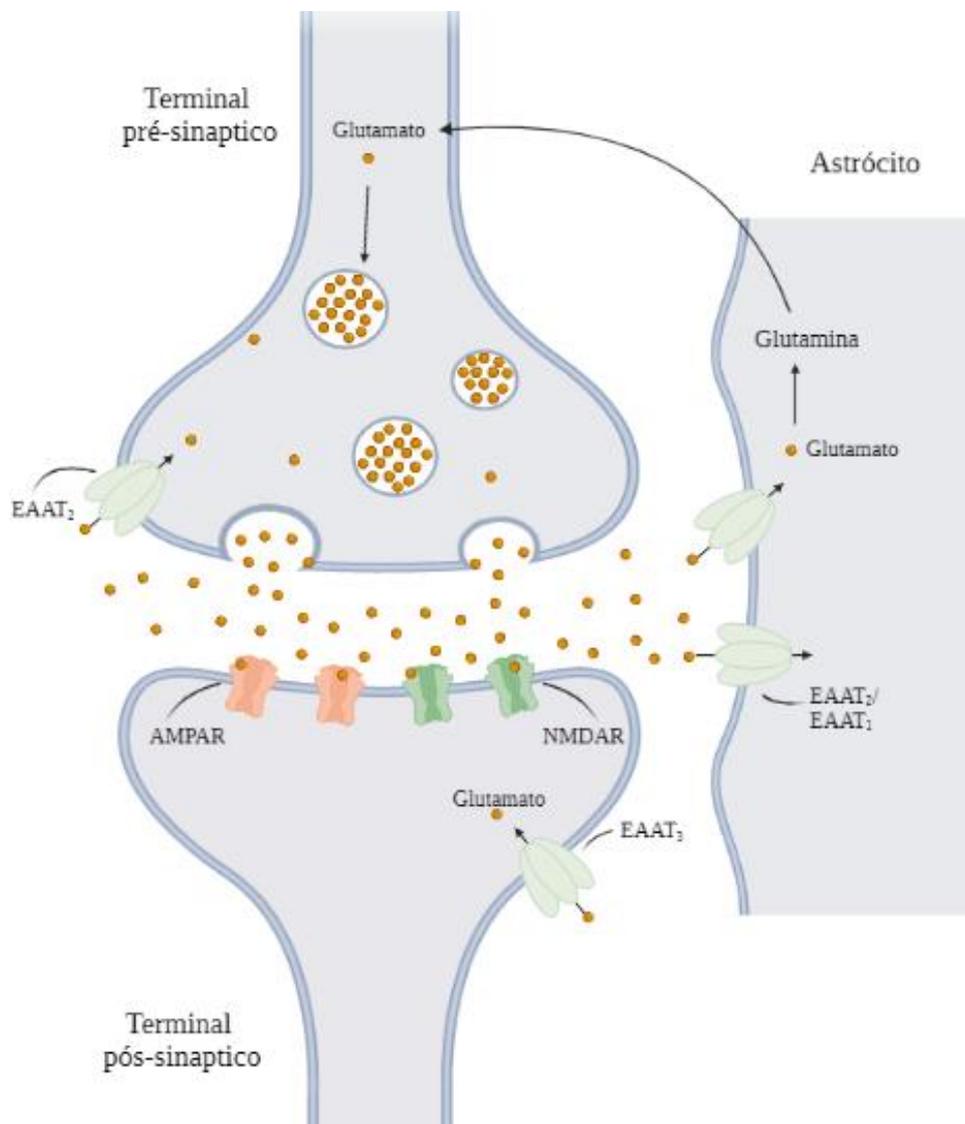


Figura 2. Síntese e sinapse glutamatérgica: Diagrama esquemático de uma sinapse glutamatérgica. O terminal pré-sináptico contém vesículas sinápticas com transportadores de glutamato. O glutamato pode se sintetizado a partir da glutamina, após da liberação do glutamato na sinapse, ele é removido por transportador de aminoácidos excitatórios (EAAT) nas membranas pré- e pós-sinápticas e também nos astrócitos. EAAT<sub>1</sub> e EAAT<sub>2</sub> estão localizados nas membranas das células gliais, enquanto o EAAT<sub>3</sub> está localizado na membrana

pós-sináptica. O terminal pós-sináptico também contém receptores de glutamato NMDA e AMPA (Fonte: adaptado de HASSEL; DINGLEDINE, 2012; VANDENBERG; RYAN, 2013).

### *Receptor NMDA*

O funcionamento do receptor NMDA apresenta uma dinâmica complexa da ativação que impacta diretamente na maneira como fármacos podem interagir com ele. O receptor NMDA é um receptor ionotrópico de glutamato que possui características únicas. A ativação deste receptor requer de dois processos diferentes: primeiramente, é necessária a despolarização prévia da membrana para a remoção do íon  $Mg^{2+}$  presente no poro do canal, seguida pela ligação adicional dos co-agonistas glicina e glutamato, graças aos quais vai se dar o influxo dos íons  $Na^+$  e  $Ca^+$  e a saída dos íons de  $K^+$  (Figura 3) (PITTENGER; SANACORA; KRYSTAL, 2008). Os NMDAR estão envolvidos em diversas funções fisiológicas, e seu correto funcionamento é fundamental para a homeostase celular, portanto, qualquer interrupção na sua função, pode resultar na manifestação de patologias neuropsiquiátricas ou neurológicas (ADELL, 2020). Na literatura, se tem achado que os fármacos antagonistas do receptor NMDA têm efeitos psicomiméticos nos humanos (LODGE; MERCIER, 2015).

O receptor NMDA é o principal receptor responsável pelas propriedades farmacológicas mais importantes da cetamina (MION; VILLEVIEILLE, 2013), no qual a cetamina tem um papel de antagonista não-competitivo do receptor de glutamato NMDA, a qual serve como bloqueador de canal aberto, i.e., a cetamina pode se ligar aos NMDAR apenas em seu estado aberto, impedindo o fluxo de íons (DILMORE; JOHNSON, 1998). Desta forma, a cetamina pode ocupar dois locais no receptor NMDA: como bloqueadora do sítio de união de PCP dentro de NMDA, mais especificamente, bloqueia a entrada de cálcio dentro do canal iônico (Figura 3) (ROWLAND, 2005), ou um local dentro do domínio hidrofóbico do receptor, o qual diminui a frequência de abertura do canal (MION; VILLEVIEILLE, 2013), portanto, a cetamina diminui a amplificação da resposta a uma estimulação repetida (GUIRIMAND et al., 2000). A cetamina também é um antagonista alostérico do NMDA, com acentuado tropismo pela unidade NR2B, envolvida nos fenômenos de percepção emocional e memória da dor (MION; VILLEVIEILLE, 2013).

**Figura 3. Estrutura do receptor NMDA.**

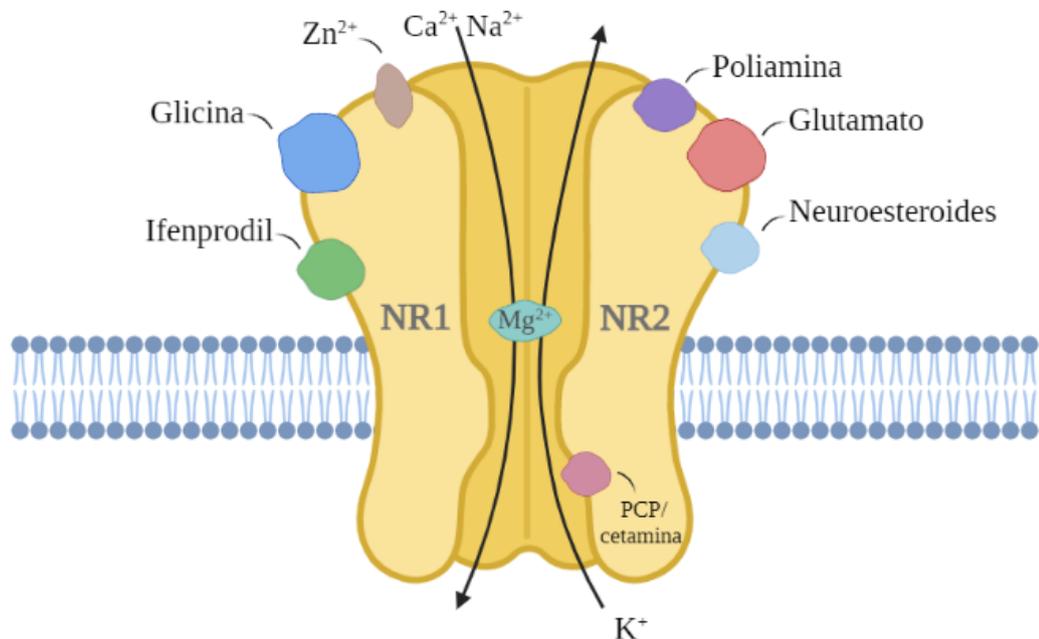


Figura 3. Estrutura do receptor NMDA: Diagrama da estrutura do receptor NMDA com seus principais sítios de ligação. A glicina atua como agonista do NR1, enquanto o glutamato atua como agonista da subunidade NR2.  $Zn^{2+}$  é um ligante endógeno para o domínio NR2, podendo também atuar como um bloqueador de poros NMDAR. Ifenprodil e seus derivados se ligam ao domínio NR1. PCP e cetamina atuam como antagonistas não competitivos, e seu local de ligação está dentro da região dos poros do canal de íons (Fonte: adaptado de GHASEMI; SCHACHTER, 2011; KRZYSTANEK; PAŁASZ, 2019)

Os efeitos da cetamina na neurotransmissão glutamatérgica pode apresentar perfis distintos a depender da dose. Quando a cetamina é administrada em uma dose subanestésica, o bloqueio de NMDA induzido pelo fármaco, gera uma maior liberação de glutamato no córtex pré-frontal (CPF), que pode aumentar a ativação de receptores não NMDA nesta região, porém não apresentam efeito sobre corpo estriado (CE) (MOGHADDAM et al., 1997). Entretanto, doses mais altas, incluindo com efeito anestésico não afetaram os níveis de glutamato extracelular nem no CPF nem no CE (CHATTERJEE et al., 2011; MOGHADDAM et al., 1997). Nesse sentido, os antagonistas de NMDA, como a cetamina e a PCP, parecem ser mais eficazes na liberação de glutamato no CPF em relação ao estriado (MOGHADDAM et al., 1997). Entretanto, a cetamina pode interromper a neurotransmissão dopaminérgica no CPF, assim como as funções cognitivas associadas a essa região, graças à estimulação de glutamato não-NMDA pós-sináptico (MOGHADDAM et al., 1997).

Diferentes pesquisas têm identificado que o metabólito NorKet da cetamina também atua como inibidor no competitivo do NMDAR (EBERT et al., 1997; KAMP et al., 2020; LEUNG; BAILLIE, 1986; MOADDEL et al., 2013; SAŁAT et al., 2015; SINGH et al., 2014). Enquanto a (S)-NorKet tem uma afinidade de  $K_i=1,70-2,25 \mu\text{M}$  pôr o NMDA no CPF, a (R)-NorKet tem uma afinidade de ligação aproximadamente oito vezes menor ( $K_i=13,0-26,46 \mu\text{M}$ ) (EBERT et al., 1997; MOADDEL et al., 2013). De falta, (S)-NorKet inibe de forma mais potente as correntes evocadas por NMDA em neurônios corticais de rato (EBERT et al., 1997). Adicionalmente, Salat et al. (2015), identificaram que tanto a cetamina quanto a NorKet reduziram a imobilidade no Teste de Nado Forçado (TNF) 3 e 7 dias após a administração, efeito que segundo os autores podem ser atribuídos à inibição do NMDAR. Nesse sentido, a inibição de NMDA é considerado o principal mecanismo de ação da cetamina, e graças aos dados apresentados, pode-se atribuir os efeitos clínicos do fármaco à ação tanto da cetamina quanto da NorKet.

Os metabólitos DHNK e HNK apresentam uma ligação limitada com os NMDAR em comparação com a cetamina e a NorKet (LUMSDEN et al., 2019; MOADDEL et al., 2013; MORRIS et al., 2017; SAŁAT et al., 2015; SUZUKI et al., 2017). Segundo Moaddel et al. (2013) e Morris et al. (2017) (S)-HNK tem uma ligação de  $0,4-21,0 \mu\text{M}$  para descolocar a ligação [ $^3\text{H}$ ]MK-801, enquanto (R)-HNK não se liga ao sítio NMDAR-PCP ( $K_i>100 \mu\text{M}$ ). Respaldo o anterior, em concentrações de até  $10 \mu\text{M}$ , nem (S)-HNK nem (R)-HNK inibem funcionalmente as correntes evocadas por NMDAR, especificamente em interneurônios do hipocampo de camundongo (ZANOS et al., 2016), informação que foi evidenciada pelo Suzuki et al.(2017). Porém, uma concentração mais alta de (R)-HNK ( $50 \mu\text{M}$ ) inibiu moderadamente as correntes pós-sinápticas em neurônios hipocampais mediadas por NMDA. Esse dado apoiou a afirmação de que em concentrações mais altas do que os relevantes para o tratamento antidepressivo, (R)-HNK poderia inibir funcionalmente os NMDAR (SUZUKI et al., 2017).

Em concordância, tem-se identificado que (R)-DHNK ( $59.7-74.6 \mu\text{M}$ ) apresenta uma menor afinidade do que (S)-DHNK ( $39.0-42.0 \mu\text{M}$ ) no NMDAR (MOADDEL et al., 2013; MORRIS et al., 2017). Adicionalmente, foi demonstrado que DHNK modifica os níveis de D-serina, Singh et al., demonstraram que a incubação de células PC-12 e 1321N com  $5-90 \text{ nM}$  DHNK diminui as concentrações intracelulares de D-serina (SINGH et al., 2013). A D-serina é um co-agonista endógeno de NMDAR que se liga ao sítio da glicina $\beta$ , e é necessária para a ativação do complexo NMDAR (PAOLETTI; BELLONE; ZHOU, 2013). Nesse sentido,

como o DHNK não é produzido no cérebro, e não atravessa a barreira hematoencefálica em roedores tratados com cetamina (CAN et al., 2016; MOADDEL et al., 2016), a relevância comportamental desse metabolito ainda não está claro.

#### ***1.4.2. Mecanismos independentes de glutamato***

Além dos efeitos sobre receptores do tipo NMDA, a cetamina também apresenta afinidade por vários sítios de ligação, como receptores monoaminérgicos, colinérgicos, opioides e muscarínicos (CHATTERJEE et al., 2011; MION; VILLEVIEILLE, 2013), como veremos a seguir.

O ácido  $\gamma$ -amino-butírico (GABA) é o neurotransmissor inibidor mais prevalente no cérebro. Diferentes estudos revelam que altas concentrações de cetamina potencializam correntes pós-sinápticas inibitórias GABAérgicas em neurônios de fatias corticais olfativas de porquinho da índia (SCHOLFIELD, 1980) e de rato (GAGE; ROBERTSON, 1985). Em concordância, a cetamina, em doses tanto anestésicas como subanestésicas em ratos e camundongos, potencializa a inibição de GABA em regiões límbicas e subcorticais do cérebro graças ao bloqueio dos NMDAR (CHATTERJEE et al., 2011; MION; VILLEVIEILLE, 2013; MOGHADDAM et al., 1997; NAKAO et al., 2003). Porém, a cetamina induz uma marcada expressão da proteína c-Fos adversos nos córtices cingulado posterior e retroespinal, a qual foi inibida pelo propofol (NAKAO et al., 2003).

Por sua parte, o enantiômero S(+)- tem uma afinidade de 2 a 3 vezes maior pelos receptores opioides em comparação com sua forma racêmica da cetamina, interação que pode contribuir para os efeitos psicossomáticos do fármaco (HUSTVEIT; MAURSET; ØYE, 1995). A cetamina também atua como antagonista do receptor muscarínico e interage com as funções do sistema monoaminérgico, inibindo a captação de norepinefrina, DA e 5-HT, gerando um estado hiperadrenérgico (MION; VILLEVIEILLE, 2013). Em relação a inibição da captação de norepinefrina, o isômero R(-) apenas inibe sua captação neuronal, enquanto o isômero S(+) inibe também a captação extra-neuronal (MION; VILLEVIEILLE, 2013).

Irifune, Shimizu e Nomoto (1991), por meio de ensaios de monoamina cerebral regional, demonstraram que, no pico da locomoção induzida por uma dose baixa de cetamina (30 mg/kg) aumentou seletivamente o *turnover* da DA no núcleo accumbens, mas uma alta dose (150 mg/kg) aumentou não apenas a DA, mas também promoveu a renovação da

norepinefrina e da 5-HT em outras regiões do cérebro, sugerindo que a cetamina pode ter ação agonista indireta da DA. Doses subanestésicas de cetamina (10, 20 e 30 mg/kg) em ratos, aumentaram a liberação da DA no córtex pré-frontal (CPF) em maior magnitude e duração que no estriado (MOGHADDAM et al., 1997; VERMA; MOGHADDAM, 1996). Porém, há estudos indicando que a cetamina pode induzir déficits de memória, sugerindo que sua ação pode envolver a ativação dos sistemas dopaminérgicos associados aos receptores D2 por meio da facilitação da liberação de DA do terminal pré-sináptico (CHATTERJEE et al., 2011).

Por outro lado, a cetamina tem um efeito inibidor direto nos receptores nicotínicos e muscarínicos, os quais ativam os neurônios colinérgicos no CPF e controlam a liberação de acetilcolina (ACh) no hipocampo e no estriado, portanto, desempenham um papel importante na ocorrência de fenômenos psíquicos (MION; VILLEVIEILLE, 2013). Além disso, a afinidade com os receptores opioides do isômero S(+) é de 2 a 3 vezes maior em comparação com a forma racêmica da cetamina, embora essa interação não seja a responsável pelos efeitos analgésicos do fármaco, pode ter um papel fundamental na indução dos efeitos psicotomiméticos (HUSTVEIT; MAURSET; ØYE, 1995; JOSEPH et al., 2021; PASSIE et al., 2021). Em geral, a participação dos sistemas monoaminérgico, colinérgicos e opiodérgico tem sido associado aos efeitos antidepressivos e psicotomiméticos da cetamina (LE et al., 2021; SLEIGH et al., 2014).

Adicionalmente, Moaddel et al. (2013) demonstraram que a 100 nM (R,S)-DHNK reduziu a amplitude das correntes de células inteiras induzidas por ACh em um tipo de células que expressam ectopicamente  $\alpha 7$ nAChRs em aproximadamente 60%. Na mesma concentração os metabólitos (S)-HNK, (R)-HNK e NorKet também reduziram a amplitude das correntes de  $\alpha 7$ nAChRs induzidas por ACh em 54%, 51% e 45%, respectivamente. Os autores também concluíram que (R,S)-DHNK não atuou como bloqueador de canal em  $\alpha 7$ nAChR, pois seu efeito inibitório era independente da voltagem e, adicionalmente, esse metabólito não se liga ao sítio de ligação do antagonista dos  $\alpha 7$ nAChRs.

**Tabela 1. Alvos moleculares da cetamina.**

<b>Tipo de receptor</b>	<b>Tipo</b>	<b>Afinidade</b>	<b>Ação</b>	<b>Relevancia clínica</b>	<b>Referencia</b>
NMDA	K <sub>i</sub>	0,5 ± 0,15 μM	Antagonista	Anestesia, antidepressivo,	(MORRIS et al., 2017; ROTH et al., 2013;

					efeitos dissociativos, comprometimento cognitivo	WONG; KNIGHT; WOODRUFF, 1988)
D <sub>2</sub>	K <sub>i</sub>	0,5 ± 0,2 μM	Agonista	Efeitos psicotomiméticos		(KAPUR; SEEMAN, 2002; SEEMAN; GUAN; HIRBEC, 2009)
σ <sub>1-2</sub>	K <sub>i</sub>	66,0 ± 10,0 μM	Agonista	Efeitos antidepressivos		(BONAVENTURA et al., 2021; ROBSON et al., 2012)
TRPV1	K <sub>i</sub>	1 ± 100 μM	Agonista	Efeitos analgésicos		(DA COSTA et al., 2020)
KOR	K <sub>i</sub>	85,2 ± 26,0 μM	Agonista	Efeitos psicotomiméticos e antidepressivos		(HUSTVEIT; MAURSET; ØYE, 1995; NEMETH et al., 2010)
MOR	K <sub>i</sub>	42 μM	Agonista	Efeitos analgésicos		(GUPTA; DEVI; GOMES, 2011; PACHECO; ROMERO; DUARTE, 2014; SMITH et al., 1987)
DAT	K <sub>i</sub>	63 μM	Inibidor	Efeitos psicotomiméticos e simpaticomiméticos		(CAN et al., 2016; NISHIMURA et al., 1998)
M1	K <sub>i</sub>	45 μM	N/D	Efeitos analgésicos		(HIROTA; HASHIMOTO; LAMBERT, 2002)
nAChR	K <sub>i</sub>	16,5 ± 0,7 μM*	Antagonista			
α nAChR	EC <sub>50</sub>	18,7 ± 7,4 μM*	Antagonista			
β nAChR	EC <sub>50</sub>	15,2 ± 3,6 μM*	Antagonista		N/D	(ARIAS et al., 2002)
γ nAChR	EC <sub>50</sub>	20,2 ± 3,6 μM*	Antagonista			

$\sigma$ nAChR	EC <sub>50</sub>	19,4 ± 6,5 μM*	Antagonista		
α2β2 nAChR	IC <sub>50</sub>	92 μM	Antagonista		(YAMAKURA;
α2β4 nAChR	IC <sub>50</sub>	29 μM	Antagonista	Anestesia	CHAVEZ-NORIEGA;
α3β2 nAChR	IC <sub>50</sub>	50 μM	Antagonista	dissociativa	HARRIS, 2000)
α3β4 nAChR	IC <sub>50</sub>	9,5 μM	Antagonista		
α4β4 nAChR	IC <sub>50</sub>	0,24 ± 0,03 μM	Antagonista	Anestesia e analgesia	(FLOOD; KRASOWSKI, 2000)
α4β2 nAChR	IC <sub>50</sub>	50 ± 4 μM	Antagonista	Analgesia, amnésia, imobilidade e/ou	
α7 nAChR	IC <sub>50</sub>	20 ± 2 μM	Antagonista	modulação autônômica	(COATES; FLOOD, 2001)
5-HT <sub>2</sub>	K <sub>i</sub>	15 ± 5 μM	Agonista	Efeitos analgésicos	(KAPUR; SEEMAN, 2002)
5-HT <sub>3</sub>	K <sub>i</sub>	96,9 ± 3,5 μM	Antagonista	Efeitos antidepressivos e psicotomiméticos	(APPADU; LAMBERT, 1996; YAMAKURA; CHAVEZ-NORIEGA; HARRIS, 2000)
NET	K <sub>i</sub>	66,8 ± 25,9 μM*	Inibidor da captação	Efeitos psicotomiméticos e simpaticomiméticos	(NISHIMURA et al., 1998)

\*Valores relatados como média ± DS.

## 2. Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença mental grave que afeta mais de 21 milhões de pessoas ao redor do mundo, associando-se como uma incapacidade considerável afetando o desempenho educativo e laboral. Adicionalmente, as pessoas que sofrem dessa doença, tendem a ter estigmatização, discriminação e violação de seus direitos humanos (WHO, 2019). Segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-11), os transtornos esquizofrênicos são caracterizados, por distorções fundamentais e características do pensamento e da percepção e por afeto inadequado ou embotado (WHO, 2021a).

Os sintomas da esquizofrenia são classificados em positivos, negativos ou cognitivos; os sintomas positivos são comportamentos psicóticos não vistos em pessoas saudáveis, portanto podem perder um senso comum de realidade. Esses sintomas incluem delírios, alucinações, discurso desorganizado, agitação e comportamento motor anormal em vários graus de gravidade (APA, 2014; STAHL, 2014). Por outro lado, os sintomas negativos estão associados a alta morbidade, pois perturbam as emoções e o comportamento do paciente; esses sintomas incluem perda de motivação, desinteresse ou falta de prazer nas atividades diárias (anedonia), retraimento social, dificuldade em demonstrar emoções, apatia, embotamento cognitivo, disforia neuroléptica, dificuldade no pensamento abstrato, alogia e dificuldade em funcionar normalmente (APA, 2014; NIH, [s.d.]; STAHL, 2014). Finalmente, os sintomas cognitivos consistem em prejuízos da atenção e do processamento das informações. São inespecíficos e, portanto, eles devem ser severos o suficiente para ser percebidos: incluem disfunção nas funções executivas, problemas de atenção, concentração e memória; fala, pensamentos e/ou atenção desorganizados, prejudicando a capacidade de comunicação do indivíduo (APA, 2014; NIH, [s.d.]; STAHL, 2014).

Além disso, os pacientes com sintomas de esquizofrenia podem apresentar limitações adicionais tais como transtornos por abuso de substâncias, incluindo álcool, tabaco e medicamentos prescritos, adicionalmente, a ansiedade, depressão, pânico e transtorno obsessivo-compulsivo, e podem exacerbar os sintomas da própria esquizofrenia (APA, 2014; NIH, [s.d.]). Os sintomas primários e as comorbidades associadas à esquizofrenia podem levar à disfunção social e ocupacional, além de uma educação inadequada ou incompleta (APA, 2014; NIH, [s.d.]).

De acordo com a etiologia da doença, diferentes estudos têm determinado que compreende uma combinação de vulnerabilidade genética e fatores de risco ambientais no pré-natais e ao longo da vida (MODAI; SHOMRON, 2016). Dentre os fatores ambientais precoces, estão inclusas as complicações do parto e gravidez, crescimento e desenvolvimento fetal anormal (CANNON; JONES; MURRAY, 2002), ambiente pré-natal comprometido (infecção, desnutrição), tratamento com antibióticos e estresse psicossocial durante a gravidez (AL-HADDAD et al., 2019). Por outro lado, os fatores ambientais posteriores incluem, traumas na infância (abuso sexual, físico e psicológico, negligência, morte dos pais), *bullying* na escola e discriminação (VARESE et al., 2012), abuso precoce de drogas (MARCONI et al., 2016) e fatores socioeconômicos (PAKSARIAN et al., 2015; STOWKOWY; ADDINGTON, 2012).

## **2.1. Neurotransmissores e circuitos na esquizofrenia**

Como descreveremos abaixo, existem evidências teóricas e experimentais ligando alterações nos sistemas dopaminérgicos, serotoninérgico, colinérgico e glutamatérgico à esquizofrenia (AZIMI SANAVI et al., 2021).

### **2.1.1. Hipótese dopaminérgica da esquizofrenia**

#### *Via dopaminérgica mesolímbica*

A via dopaminérgica mesolímbica, desempenha um papel importante na motivação, o prazer e a recompensa, além de ser a responsável de vários comportamentos emocionais, nos quais estão inclusos os sintomas positivos da esquizofrenia (STAHL, 2014). Essa via se projeta dos corpos celulares dopaminérgicos na Área Tegmental Ventral (ATV) do tronco encefálico até terminais axônicos nas áreas límbicas do cérebro (núcleo accumbens e estriado ventral) (Figura 4) (BACIL et al., 2021; MCCUTCHEON; ABI-DARGHAM; HOWES, 2019; ROBINSON; THAKKAR; DIWADKAR, 2020; STAHL, 2014, 2018). Nesse sentido, o funcionamento deficiente da via dopaminérgica mesolímbica pode gerar sintomas como a perda de motivação e interesse, assim como a anedonia (GRAY et al., 1995; MCCUTCHEON; ABI-DARGHAM; HOWES, 2019; ROBINSON; THAKKAR; DIWADKAR, 2020).

A hiperatividade de neurônios dopaminérgicos mesolímbicos tem sido associada aos sintomas psicóticos positivos da esquizofrenia e possivelmente desempenham um papel nos

sintomas agressivos (ADELL, 2020; PEITL; ŠTEFANOVIĆ; KARLOVIĆ, 2017; SOYKA, 2011; STAHL, 2014). Estes sintomas são reduzidos na clínica psiquiátrica com o uso de fármacos antipsicóticos que são majoritariamente bloqueadores do receptor de DA do tipo D<sub>2</sub> (BACIL et al., 2021; SERVONNET et al., 2021; SIGVARD et al., 2022). Este dado corrobora a hipótese de que sintomas positivos da esquizofrenia seriam resultado de uma hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos. Hipóteses mais recentes, no entanto, postulam que a hiperdopaminergia representa a consequência distal de uma disfunção na atividade do glutamato no CPF e no hipocampo (SAIZ; DE LA VEGA; SÁNCHEZ, 2010; SERVONNET et al., 2021).

#### *Via dopaminérgica mesocortical*

A via dopaminérgica mesocortical, surge dos corpos celulares na ATV e se projeta para áreas do CPF. Desta maneira, projeções dessa via no CPF dorsolateral, regulariam a cognição e as funções executivas, ao passo que as projeções nas partes ventromediais regulariam as emoções e o afeto (STAHL, 2014). De acordo com algumas pesquisas, os sintomas cognitivos e alguns sintomas negativos da esquizofrenia poderiam estar associados a um déficit da atividade dopaminérgica nas projeções mesocorticais para o CPF dorsolateral (STAHL, 2014). Enquanto os sintomas afetivos e outros sintomas negativos, parecem estar relacionados com um déficit da atividade da DA nas projeções mesocorticais para o CPF ventromedial (STAHL, 2014).

Em geral, esses déficits podem ser a consequência de anormalidades no sistema glutamatérgico NMDA. Dessa forma, um aumento da DA na via dopaminérgica mesocortical poderia melhorar os sintomas negativos, cognitivos e afetivos na esquizofrenia (COYLE; TSAI, 2004; FERRARELLI, 2020; NAKAO et al., 2003; OLNEY; NEWCOMER; FARBER, 1999; VERMA; MOGHADDAM, 1996; ZHANG et al., 2020).

**Figura 4. Hipótese dopaminérgica da esquizofrenia**

## Hipótese dopaminérgica da esquizofrenia

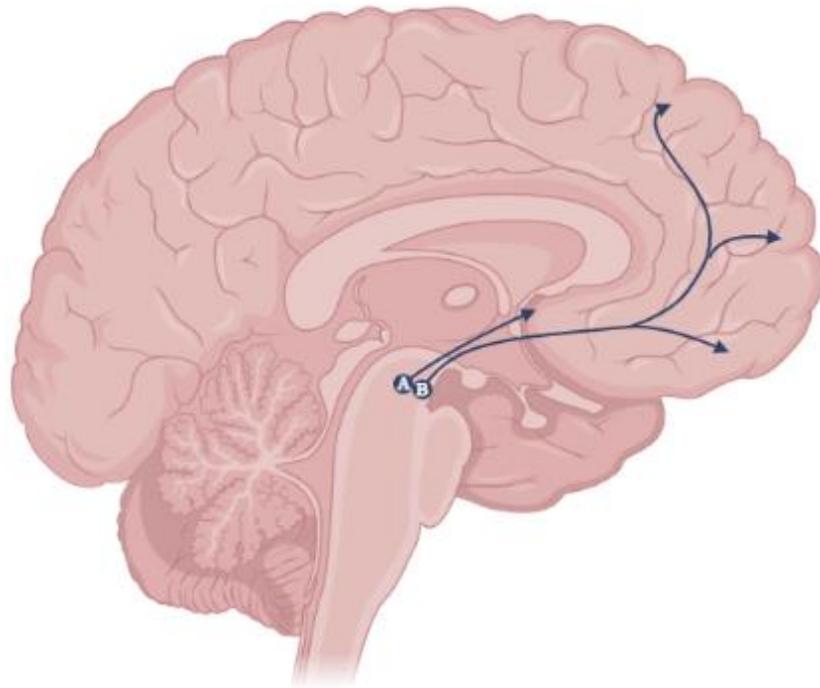


Figura 4. Hipótese dopaminérgica da esquizofrenia: Neuroanatomia das vias neuronais dopaminérgicas no cérebro envolvidas na sintomatologia da esquizofrenia. A) Via dopaminérgica mesolímbica, projeta-se da ATV do mesencéfalo para o *núcleo accumbens*, o qual parece estar relacionado com comportamentos como a sensação de prazer, euforia intensa produzida pelo consumo de substâncias psicoativas, assim como com delírios e alucinações na psicose. B) Via dopaminérgica mesocortical, projeta-se da ATV do mesencéfalo, porém envia axônios para o CPF, no qual podem desempenhar um papel na mediação dos sintomas cognitivos (CPF dorsolateral) e sintomas afetivos (CPF ventromedial) da esquizofrenia (Fonte: adaptado de STAHL, 2014).

### **2.1.2. Hipótese glutamatérgica da Esquizofrenia**

#### *Hipótese da hipofunção dos receptores NMDA*

Uma importante hipótese da fisiopatologia da esquizofrenia, envolve a hipofunção da atividade glutamatérgica nos NMDAR, devido a anormalidades na formação de sinapses glutamatérgicas NMDA durante o neurodesenvolvimento (STAHL, 2014). Os NMDAR são receptores de glutamato inotrópicos, compostos por duas subunidades NR<sub>1</sub> obrigatórias e duas subunidades NR<sub>2</sub> e/ou NR<sub>3</sub> (LAURIE; SEEBURG, 1994), sendo um tipo de receptor conhecido por seu papel na modulação da cognição, memória e funções cerebrais de ordem superior (MOGHADDAM et al., 1997).

Essa hipótese se baseia em pesquisas que demonstraram que antagonistas dos NMDAR, como a cetamina e a PCP (FERRARELLI, 2020; KITTELBERGER et al., 2012; VERMA; MOGHADDAM, 1996), podem induzir um transtorno psicótico, similar à esquizofrenia, em humanos saudáveis (LINDSLEY et al., 2006; STAHL, 2014). Estes compostos apresentam diferenças importantes quando comparado com outras drogas comumente associadas a efeitos psicóticos, como os estimulantes psicomotores (ex. cocaína, anfetamina) e os alucinógenos (ex. ácido lisérgico [LSD]). Estes estão associados exclusivamente a efeitos que mimetizam sintomas positivos da esquizofrenia (LINDSLEY et al., 2006; PINTSUK et al., 2016; VOCE et al., 2018), ao passo que a cetamina e a PCP mimetizam os sintomas cognitivos, negativos e afetivos da esquizofrenia (DE LA SALLE et al., 2016; KITTELBERGER et al., 2012; ZHANG et al., 2020).

Ainda que cetamina e a PCP bloqueiem os NMDAR presentes em todo o cérebro, a hipótese atual afirma que a esquizofrenia pode ser resultante de anormalidades do neurodesenvolvimento na formação de sinapses glutamatérgicas em neurônios GABAérgicos do córtex cerebral (ERRICO et al., 2013; MOGHADDAM et al., 1997; VERMA; MOGHADDAM, 1996; ZHANG et al., 2020). Nesse sentido, as alterações na esquizofrenia parecem estar associadas a interneurônios GABAérgicos identificados no CPF que expressam parvalbumina (PV). Estes interneurônios apresentariam hipofunção dos seus NMDAR, o que reduziria sua capacidade de exercer sinais inibitórios sobre os neurônios piramidais no CPF, estabelecendo um circuito de NMDA defeituoso (FERRANTI et al., 2022; PAFUNDO et al., 2018; STAHL, 2014). Em pacientes com esquizofrenia, diversos estudos têm identificado uma diminuição na expressão de Descarboxilase do ácido glutâmico (GAD67), uma enzima chave para a síntese de GABA, nos interneurônios que contêm PV no CPF (BEASLEY; REYNOLDS, 1997; BITANHIRWE et al., 2009; DIENEL; LEWIS, 2019; KAAR et al., 2019).

Por outro lado, tanto estudos de abordagem farmacológica quanto de genética em animais têm dado um respaldo importante na hipótese da hipofunção de NMDA e seu papel na fisiopatologia da esquizofrenia. As abordagens mais comuns envolvem estratégias de bloqueio do receptor NMDA, utilizando PCP, a cetamina ou a dizocilpina (MK-801) para simular a hipofunção do receptor e testar seus efeitos comportamentais (LEE; ZHOU, 2019).

Nesse sentido, uma grande quantidade de estudos em animais tem sido feita graças à administração de PCP, um fármaco que produz atividade alucinógena em pessoas saudáveis.

Isso tem possibilitado a pesquisa de forma mais profunda os mecanismos fisiopatológicos das mudanças comportamentais induzidas por este fármaco, e mais especificamente sua inibição dos NMDAR (CARLSSON; CARLSSON, 1990; JOHNSON; JONES, 2003). Em geral, a administração de PCP induz um espectro de alterações comportamentais, nas quais é possível identificar os sintomas próprios da esquizofrenia como os sintomas positivos, nos quais estão inclusos comportamentos estereotipados e ataxia (ABEKAWA; ITO; KOYAMA, 2007; CASTELLANI; ADAMS, 1981; LEE; ZHOU, 2019; ZHAO; SUN; LI, 2012), negativos, como a interação social reduzida (RAJAGOPAL; SONI; MELTZER, 2018; SAMS-DODD, 1999; TARLAND; BROSDA, 2018), e cognitivos, como dificuldade no aprendizado, déficits de atenção e flexibilidade cognitiva, e a diminuição sensório-motora (ABDUL-MONIM; NEILL; REYNOLDS, 2007; EGERTON et al., 2008; MARTINEZ et al., 1999; WOLF et al., 2007).

Por outro lado, a MK-801 é um antagonista NMDA não competitivo, o qual parece atuar preferencialmente nos interneurônios GABAérgicos. Sua ação assim reduziria a influência inibitória nos neurônios excitatórios piramidais que, por sua vez, induziria uma hiperexcitação no circuito neural da CPF (HOMAYOUN; MOGHADDAM, 2007; LEE; ZHOU, 2019). Graças à sua ação prolongada, alta potência e especificidade para NMDAR, a MK-801 pode produzir uma ampla gama de fenótipos comportamentais relacionados à esquizofrenia tanto em modelos animais agudos quanto crônicos (LEE; ZHOU, 2019). Em estudos com roedores e primatas não-humanos, tem-se identificado que a administração de MK-801 induz atividade hiperlocomotora (DALL'IGNA et al., 2003; HUDSON et al., 2020; SHAHZAD et al., 2017), diminuição da interação social e prejuízos na flexibilidade cognitiva (MORALES; SPEAR, 2014; MORALES; VARLINSKAYA; SPEAR, 2013; SEILLIER; GIUFFRIDA, 2009), aprendizado latente (DAVIS; GOULD, 2005; NIIKURA et al., 2015; TRAVERSO; RUIZ; DE LA CASA, 2012), memória espacial de longo prazo (BUTELMAN, 1989; KORSHUNOVA et al., 2015; UTTL et al., 2018), memória de trabalho (RODERMUND; WESTENDORFF; NIEDER, 2020; SOKOLENKO; NITHIANANTHARAJAH; JONES, 2020; UTTL et al., 2018) e controle sensório-motor (NOZARI et al., 2015; SALETTI et al., 2015; TARRÉS-GATIUS et al., 2022).

### 2.1.3. Síntese da hipótese da hipofunção dos receptores NMDA com a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia

Vias glutamatérgicas do córtex cerebral para o tronco encefálico regulam o fluxo de glutamato do córtex para a ATV, a projeção dopaminérgica mesolímbica e mesocortical (STAHL, 2014). Nesse sentido, a projeção glutamatérgica cortical do tronco encefálico se comunica com a via dopaminérgica mesolímbica no ATV central para regular a liberação de DA no núcleo accumbens (Figura 5) (GRAY et al., 1995; ROBINSON; THAKKAR; DIWADKAR, 2020; STAHL, 2014). Acredita-se que os sintomas positivos da esquizofrenia, estão associados a NMDAR nos interneurônios corticais que estão hipoativos. Neste cenário, portanto, a via cortical do tronco encefálico para ATV vai estaria hiperativada, levando a uma liberação aumentada de glutamato na ATV e, por sua vez, gerando uma estimulação excessiva da via dopaminérgica mesolímbica, mais especificamente no núcleo accumbens (Figura 5) (GRAY et al., 1995; ROBINSON; THAKKAR; DIWADKAR, 2020; STAHL, 2014).

**Figura 5. Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas positivos da esquizofrenia I.**

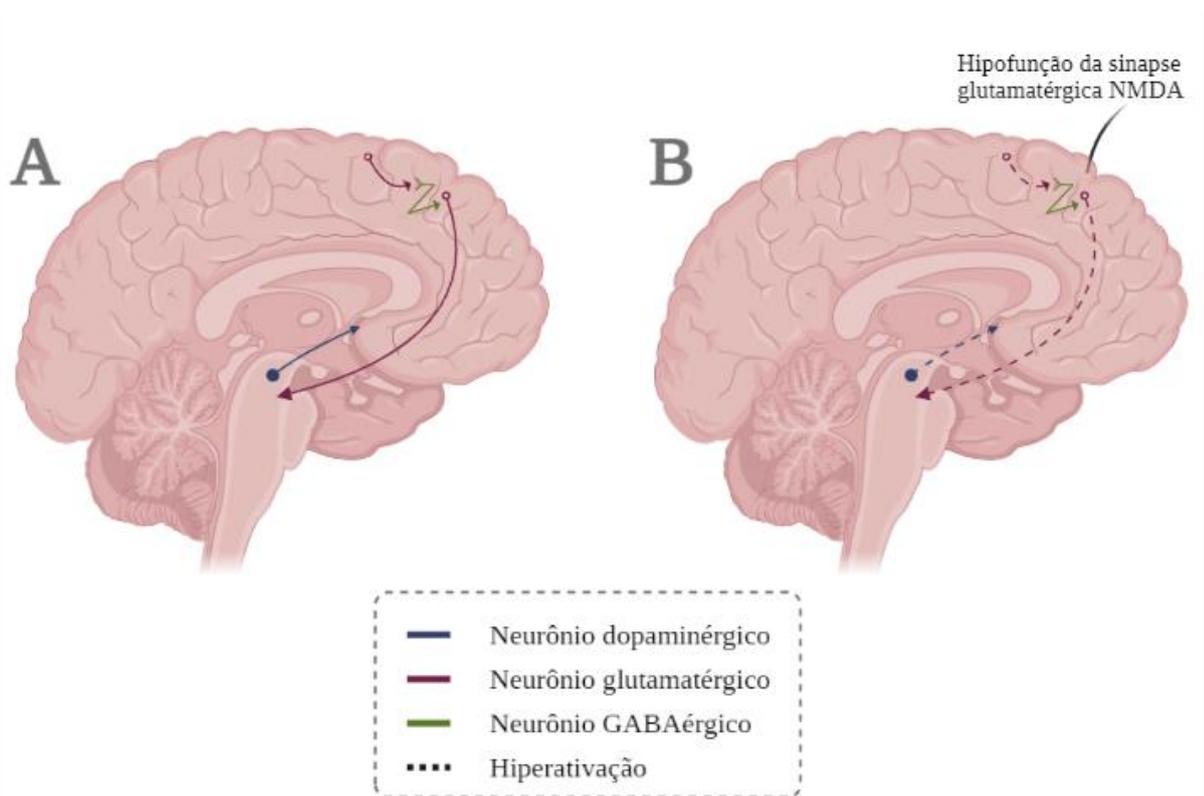


Figura 5. Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas positivos da esquizofrenia I: A) A projeção glutamatérgica cortical do tronco encefálico tem comunicação com a via dopaminérgica

mesolímbica na ATV ajudando à regulação da liberação de DA no núcleo *accumbens*. B) No caso que os NMDAR dos interneurônios GABAérgicos corticais estiverem hipoativos, a via anteriormente mencionada vai ser hiperativada, o que vai levar a uma liberação excessiva de glutamato na ATV, resultando na liberação excessiva de DA no núcleo *accumbens* (Fonte: adaptado de STAHL, 2014)

Por outro lado, é possível que a desconexão dos neurônios glutamatérgicos corrente acima do hipocampo, contribua para a hiperatividade dopaminérgica mesolímbica (STAHL, 2014). Isso porque os sintomas positivos da esquizofrenia, poderiam estar relacionado com a hipofunção dos receptores NMDA nos interneurônios GABAérgicos da parte ventral do hipocampo, o que geraria uma hiperatividade da via glutamatérgica para o núcleo *accumbens*, portanto uma liberação excessiva de glutamato no núcleo *accumbens*, levando à estimulação aumentada dos neurônios GABAérgicos projetados para o globo pálido. Como consequência, há uma a liberação de GABA na ATV, resultando na desinibição da via dopaminérgica mesolímbica e, por conseguinte, na liberação excessiva de DA no núcleo *accumbens* (Figura 6) (FUJIKAWA; YAMADA; JINNO, 2021; GRAY et al., 1995; HAYASHIDA et al., 2019; SLEIGH et al., 2014; STAHL, 2014).

**Figura 6. Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas positivos da esquizofrenia II.**

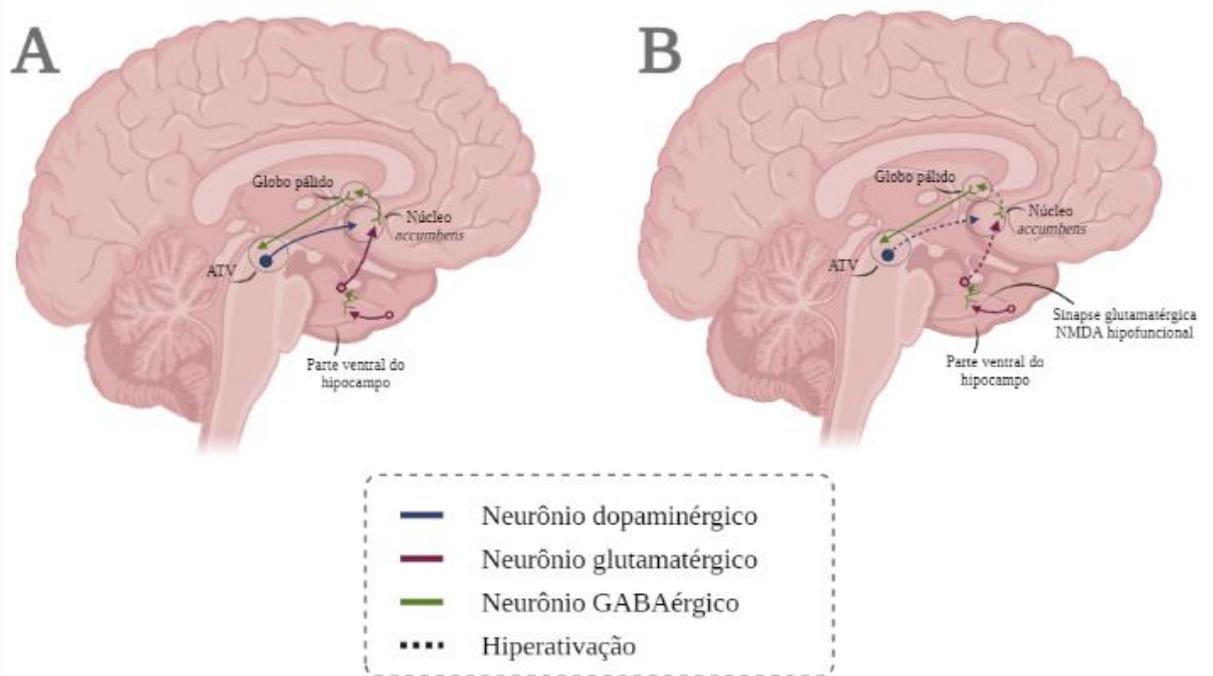


Figura 6. Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas positivos da esquizofrenia II: A) O glutamato liberado na parte ventral do hipocampo se liga aos NMDAR em um neurônio GABAérgico, o que estimula a liberação de GABA, que vai se ligar a receptores em um neurônio piramidal que se projeta

para o núcleo *accumbens*, o que vai inibir a liberação de glutamato. A ausência relativa de glutamato no núcleo *accumbens* possibilita a ação normal de um neurônio GABAérgico que se projeta na ATV, levando à ativação normal da via dopaminérgica mesolímbica que sai da ATV até o núcleo *accumbens*. B) Se os NMDAR nos interneurônios GABAérgicos da parte ventral do hipocampo forem hipoativos, a via glutamatérgica para o núcleo *accumbens* será hiperativada, o que vai resultar em uma liberação excessiva de glutamato nesse núcleo, levando assim à estimulação excessiva dos neurônios GABAérgicos que se projetam para o globo pálido, inibindo a liberação de GABA do globo pálido para a ATV, resultando em desinibição da via dopaminérgica mesolímbica, e portanto, na liberação excessiva de DA no núcleo *accumbens* (Fonte: adaptado de STAHL, 2014)

É possível que os neurônios dopaminérgicos mesocorticais também se encontrem regulados pelo glutamato. De fato, acredita-se, que a base biológica dos sintomas negativos da esquizofrenia poderia estar também relacionada com a hipoativação dos NMDAR nos interneurônios GABAérgicos corticais. Os neurônios piramidais que regulam a via mesocortical, a partir da ATV, teriam efeitos inibitório sobre esta. Possivelmente ocorrendo por circuitos inibitórios (GABAérgicos) locais na própria ATV. A hiperatividade dos neurônios piramidais culminaria, portanto, na redução da liberação de DA no CPF (Figura 7) (FRISTON et al., 2016; MCCUTCHEON; ABI-DARGHAM; HOWES, 2019; STAHL, 2014).

**Figura 7. Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas negativos da esquizofrenia.**

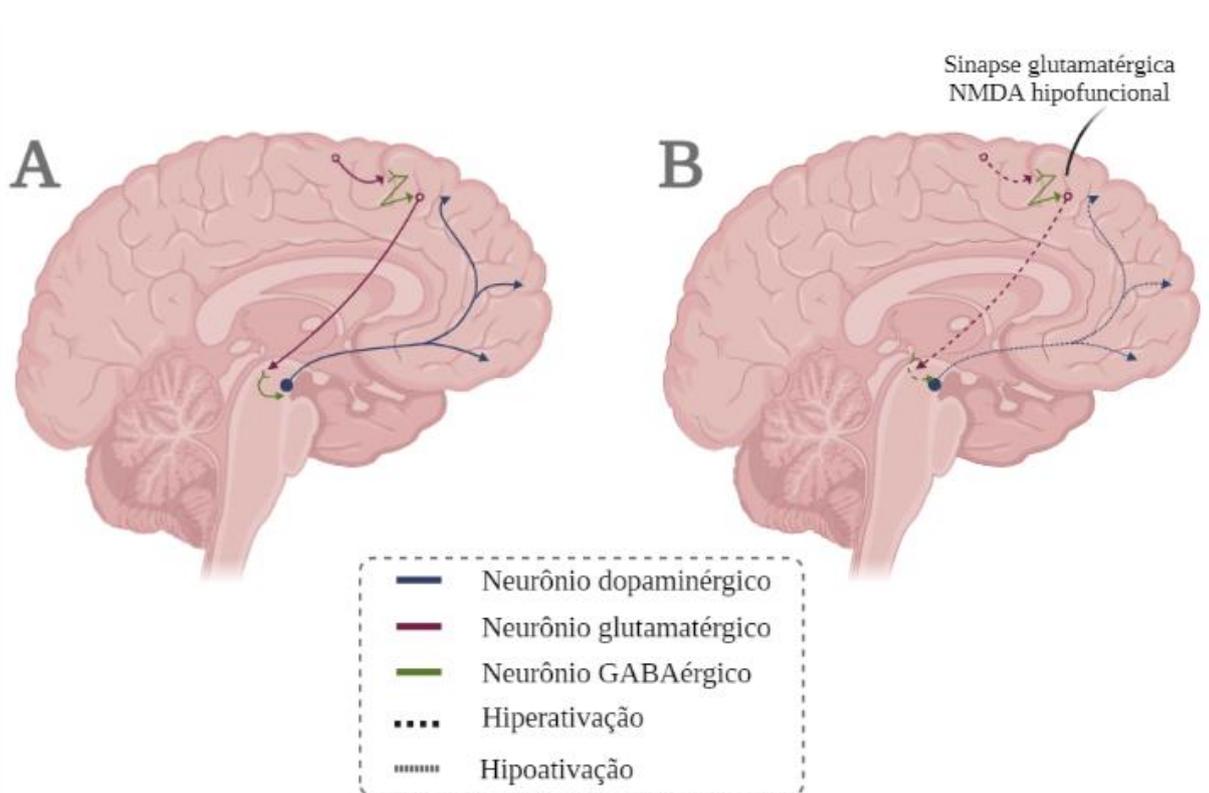


Figura 7. Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas negativos da esquizofrenia: A) A projeção glutamatérgica cortical para o tronco encefálico comunica-se, por meio de interneurônios piramidais, com a via dopaminérgica mesocortical na ATV, regulando a liberação de DA no CPF. B) No caso de que os NMDAR nos interneurônios GABAérgicos corticais foram hipoativos, a via cortical do tronco encefálico para a ATV será hiperativada, resultando em uma liberação excessiva de glutamato na ATV, dessa forma, vai se dar uma estimulação excessiva dos neurônios piramidais do tronco encefálico, levando assim à inibição dos neurônios dopaminérgicos mesocorticais, reduzindo a liberação de DA no CPF (Fonte: adaptado de STAHL, 2014).

## 2.2. Cetamina vs esquizofrenia

A cetamina é um derivado da PCP, sendo os dois antagonistas de NMDA, os quais tem sido tipicamente empregados em ambientes experimentais, uma vez que a administração crônica em pessoas saudáveis não pode ser realizada por aspectos éticos (WEINSTEIN et al., 2017). No entanto, tem-se identificado que as reações de emergência da cetamina são menos graves do que as da PCP, mas alucinações, visão turva, delírio, sensações de flutuação e sonhos vividos são algumas das reações adversas relatadas pelo uso da cetamina (FROHLICH; VAN HORN, 2014). No caso das alucinações provocadas pela cetamina, é mais comum que elas apareçam em pacientes com mais de 16 anos de idade, enquanto muito raras em crianças (REICH; SILVAY, 1989), sendo relatada sua aparição com uma frequência que varia entre 5 e 30% (FROHLICH; VAN HORN, 2014). Esses dados são importantes já que, na clínica, tem-se identificado que o início da esquizofrenia é dado entre o final da adolescência e o início da idade adulta e, portanto, apoiam o modelo de esquizofrenia da cetamina (COYLE et al., 2012).

Embora seja difícil determinar qual proporção dos efeitos psicomiméticos da cetamina pode ser atribuída a quais receptores para o modelo de esquizofrenia, muitas evidências apontam para a disfunção do receptor de NMDA na esquizofrenia (FROHLICH; VAN HORN, 2014). Nesse sentido, estudos controlados nos quais estados psicóticos são induzidos com PCP ou cetamina, têm gerado uma correlação importante entre os efeitos eliciados por antagonistas de NMDA e a esquizofrenia (LINDSLEY et al., 2006). Graças às pesquisas nessa área, foi possível identificar que esse tipo de fármacos, não têm só a capacidade de exacerbar os sintomas em pacientes que padecem esquizofrenia (ADELL, 2020; LAHTI et al., 2001; MALHOTRA et al., 1996; OLNEY; FARBER, 1995), assim como gerar sintomas semelhantes em pessoas saudáveis (ANTICEVIC et al., 2012; KRYSTAL et al., 1994; LAHTI et al., 2001; LINDSLEY et al., 2006; MALHOTRA et al., 1996; MICALLEF et al., 2003; OLNEY; FARBER, 1995; STONE et al., 2012).

No fim da década de 90, Olney, Newcomer e Farber (1999), propuseram que os sintomas cognitivos e comportamentais, assim como as mudanças morfológicas e a neurodegeneração cerebral própria da esquizofrenia, poderiam estar relacionados com uma liberação excessiva de neurotransmissores excitatórios como o glutamato. Respalhando estes autores, Stone et al. (2012) indicaram que a liberação de glutamato induzida pela cetamina no CCA é correlacionada com pontuações positivas de sintomas psicóticos em pessoas saudáveis. Além disso, Anticevic et al. (2012) reportaram que a modulação da neurotransmissão do glutamato induzida pela cetamina, pode alterar a relação entre os sistemas neuronais em larga escala, o que se reflete no desempenho de tarefas que poderiam se relacionar com os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, e que a redução na condutância de NMDA nos interneurônios GABAérgicos poderia estar relacionada com a deterioração cognitiva e os sintomas negativos na doença.

Os estudos animais têm sido de grande importância para a modelagem de sintomas da esquizofrenia. Nesse sentido, os modelos animais atuais produzem algumas mudanças comportamentais que se assemelham aos sintomas positivos, mimetizando assim a alteração na função de DA mesolímbica (SZLACHTA et al., 2017). A maior parte dos modelos, no entanto, mimetizam mais facilmente déficits na interação social, deficiências de aprendizagem e memória, o que seria análogo aos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia (NEILL et al., 2010).

Nesse sentido, alguns estudos têm demonstrado que a administração aguda de cetamina resulta em déficits cognitivos, incluindo a redução sensório-motora, o aprendizado espacial e deficiências de memória, assim como alterações na atividade das bandas teta e gama (CORONEL-OLIVEROS; PACHECO-CALDERÓN, 2018; EHRlichMAN et al., 2009; KITTELBERGER et al., 2012; SZLACHTA et al., 2017; VERMA; MOGHADDAM, 1996). Esse tipo de déficits é acompanhado de um aumento da liberação de DA no CPF, é consoante com o estado hipodopaminérgico cortical observado na esquizofrenia (VERMA; MOGHADDAM, 1996; WEINSTEIN et al., 2017). Adicionalmente, esse tipo de administração aguda de cetamina induz atividade hiperlocomotora e comportamentos estereotípicos (CHAN et al., 2008), que podem ser atribuídos ao aumento da renovação de DA e 5-HT no CE e no CPF (CORONEL-OLIVEROS; PACHECO-CALDERÓN, 2018).

Nesses dois aspectos, Coronel-Oliveros e Pacheco-Calderón (2018) administraram cetamina no período pré-natal de forma aguda e estudaram o comportamento de filhotes na 4ª

e 10<sup>a</sup> semana de vida. Eles encontraram um aumento da desinibição comportamental, hiperatividade e alterações cognitivas, assim como retraimento social e comportamentos agressivos. Paralelamente, também detectaram uma redução da espessura da camada celular piramidal CA3 do hipocampo.

Por outro lado, Pitsikas, Boultadakis e Sakellaridis (2008) demonstraram que a administração aguda de cetamina prejudicou o desempenho de ratos Wistar macho em um paradigma de reconhecimento de objetos, concluindo que a cetamina pode afetar a aquisição e a retenção e/ou a evocação da memória de reconhecimento de objetos. Em concordância, Chan et al. (2008), identificaram que a administração aguda de cetamina produz prejuízo na função cognitiva. Interessante notar, no entanto, que esse prejuízo foi revertido por administração intracerebroventricular de um agonista seletivo de mGluR5.

Por sua vez, Becker et al. (2003) identificaram que, administrar cetamina IP durante cinco dias consecutivos produz comportamentos agressivos (cheirar, seguir e *grooming* do parceiro, brincadeira social) e que esse tipo de comportamento diminuiu após de duas semanas da dose final. Nesse sentido, Becker e Grecksch (2004) demonstraram que um esquema de administração igual ao relatado no estudo anterior, gera déficits de interação social, os quais podem ser invertidos tanto por clozapina (CLZ) como por risperidona, antipsicóticos de uso clínico. Esse tipo de estudos sugere que os tratamentos com doses agudas de cetamina pode induzir déficits de interação social relevantes para o estudo dos sintomas negativos da esquizofrenia (NEILL et al., 2010).

Por outro lado, Nikiforuk et al. (2013) acharam que a administração aguda de cetamina induz inflexibilidade cognitiva, comprometimento da memória de reconhecimento e retraimento social, e que esses efeitos podem ser revertidos por SB-269970 um antagonista seletivo do receptor 5-HT7, e pela amissulprida, um fármaco antipsicótico com alta afinidade para os receptores 5-HT7. Porém, nem o SB-269970 nem a amissulprida afetaram a inibição por pré-pulso alterada pela cetamina. Esses dados estão relacionados com o papel e a importância dos receptores 5-HT7 nos déficits cognitivos e sintomas negativos da esquizofrenia, ainda que não estejam relacionados com comprometimentos de processamento sensorial.

Diferentes pesquisas têm identificado que a administração crônica de cetamina pode induzir comportamentos relacionados a sintomas negativos, positivos e alguns déficits

cognitivos (CHATTERJEE et al., 2011; LEE; ZHOU, 2019). Dessa forma, na literatura tem-se identificado que os modelos crônicos de cetamina permitem um estudo de uma gama mais ampla de domínios comportamentais do que o tratamento agudo, o que sugere que esse tipo de modelos agrega um estudo maior dos mecanismos patogênicos subjacentes a alguns sintomas na esquizofrenia (CHATTERJEE et al., 2011; LEE; ZHOU, 2019).

Estudos como Chatterjee et al. (2011) identificaram a indução de sintomas positivos identificados pela imobilidade durante o TNF, a atividade hiperlocomotora e a estereotipia. Nestes experimentos, a administração crônica de cetamina produziu uma resposta de hiperatividade significativa (hiperlocomoção) além de imobilidade durante o TNF, e também uma redução no período de latência em um teste de esquiva passiva, e essas alterações persistiram por pelo menos 10 dias após da retirada do tratamento com cetamina. Além disso, os autores sugerem que atividade hiperlocomotora exibida nos esquemas de administração crônica pode ser atribuída ao aumento dos níveis de DA e 5-HT no CPF e no CE induzida por alterações na expressão gênica de receptores desses neurotransmissores (CHATTERJEE et al., 2012).

Por outro lado, o comportamento relacionado aos sintomas negativos na administração aguda e crônica de cetamina, está associado à diminuição dos níveis de glicina no CE, hipocampo e CPF (CHATTERJEE et al., 2012). Tais resultados que são condizentes com a relatos da prática clínica, na qual tem-se identificado que pacientes com esquizofrenia apresentam níveis reduzidos de glicina. Os níveis de glicina nessas regiões estão associados ao aparecimento sintomas negativos em pacientes e tendem a aumentar em resposta ao tratamento farmacológico (JAVITT, 2010).

Além disso, a administração crônica de cetamina também induz déficits cognitivos como o aprendizado reverso e deficiências de memória espacial de longo prazo (FEATHERSTONE et al., 2012; SZLACHTA et al., 2017). Nesse sentido, Featherstone et al. (2012) administraram em camundongos cetamina IP diariamente durante um período de 14 dias, e posteriormente foram avaliados quanto à motivação, flexibilidade comportamental e memória espacial em um circuito de provas cognitivas e de comportamento. Esses autores encontraram que a administração crônica da cetamina produz alterações na aprendizagem e na memória espacial, acompanhadas de alterações nas oscilações teta e gama no hipocampo e no CPF. Por sua vez, no estudo de Szlachta et al. (2017), camundongos foram injetados com cetamina IP por 7 dias consecutivos, com o objetivo de avaliar as deficiências cognitivas por

meio de uma tarefa de atenção. Foram injetados adicionalmente com CLZ durante os 7 dias seguintes, com o objetivo de determinar seu efeito na melhora da função cognitiva. O estudo demonstra que a administração de cetamina produz déficits específicos na flexibilidade cognitiva e que esses déficits podem ser revertidos pela CLZ (SZLACHTA et al., 2017).

Finalmente, estudos feitos *post-mortem* em animais identificaram que ratos tratados de forma repetida com cetamina, tem uma diminuição na densidade das células que expressam PV no hipocampo (KEILHOFF et al., 2004), enquanto a exposição repetida de cetamina em camundongos induz disfunção no CPF em um subconjunto de interneurônios inibitórios corticais de pico rápido, e perda de expressão de PV e GAD<sub>67</sub>, uma enzima produtora de GABA (BEHRENS et al., 2007). Behrens et al. (2007) identificaram que a cetamina ativa a enzima imune inata Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Reduzido (NADPH) oxidase no cérebro, e o superóxido produzido é o responsável pela disfunção dos neurônios PV corticais.

Em suma, os resultados obtidos por diversas linhas de investigação e grupos de pesquisa revelam que a administração de cetamina mimetiza, em diferentes graus, vários dos déficits neurais e alterações comportamentais observados em pacientes com esquizofrenia. Assim, este composto se apresenta como uma importante ferramenta no estudo da esquizofrenia, sobretudo no estudo da hipótese glutamatérgica. Porém, uma vez que a cetamina apresenta afinidade por diferentes tipos receptores pós-sinápticos, é desafiador determinar a contribuição de cada um deles nos efeitos observados. Não obstante, a comparação de seus efeitos com aqueles induzidos por outros bloqueadores de receptor NMDA, cuja o perfil de afinidade difere da cetamina, nos fornece pistas importante para elucidar esses aspectos.

### 3. Depressão

A depressão é uma doença que, no ano de 2019, afetou aproximadamente a 280 milhões de pessoas ao redor do mundo, o que corresponde ao 5% da população (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2019; JAMES et al., 2018). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é a principal causa mundial de incapacidade e tem uma contribuição relevante na carga mundial geral de morbidade (WHO, 2021b). Aliás, a depressão é um fator de risco para obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, abuso de substâncias e câncer (CURRIER; NEMEROFF, 2014; DHAR; BARTON, 2016; HOLT; DE GROOT; GOLDEN, 2014; KESSLER, 2004; OUAKININ; BARREIRA; GOIS, 2018). As pessoas que padecem de depressão podem ser fortemente afetadas e a doença pode alterar suas atividades laborais, escolares e familiares, podendo até levar ao suicídio (WHO, 2021b). Apesar da quantidade de tratamentos disponíveis para essa doença, 75% das pessoas afetadas nos países de baixa e média renda não têm acesso a tratamento de saúde mental apropriado e podem também estarem sujeitos estigmatização e discriminação nas suas comunidades. Finalmente, são frequentes os diagnósticos errôneos de depressão que resultam em falta de tratamento, para pessoas com a doença, ou prescrição indevida de antidepressivos, para indivíduos sem a patologia (WHO, 2021b).

As flutuações do estado de ânimo como resposta às circunstâncias da vida, são completamente normais, porém quando essas respostas assumem um caráter inadequado em termos de severidade, persistência ou circunstâncias desencadeantes, podem resultar em um transtorno do estado de humor (WHO, 2021a, 2021b). O mais comum desse tipo de transtornos é a depressão, caracterizado por humor deprimido, perda de interesse e prazer, energia reduzida, diminuição na concentração e na atenção, sentimentos de culpabilidade, baixa autoestima, apatia, perda do desejo sexual, transtornos do sono e/ou apetite, e visões desoladas e pessimistas do futuro, podendo-se apresentar de forma crônica ou recorrente, dificultando o desenvolvimento da vida cotidiana (ANISMAN; HAYLEY; KUSNECOV, 2018; MACKIN; NELSON; KLEIN, 2021; WHO, 2021a, 2021b). Segundo a OMS, a depressão é um problema de saúde pública, dado que, muitas vezes todos os sintomas estão acompanhados de pensamentos e ideias suicidas (WHO, 2021a, 2021b).

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) tem sido identificado como uma das principais causas de prejuízo laboral e social em todo o mundo em termos de total de anos perdidos por incapacidade, considerando-se a partir da aparição de sintomas, que

frequentemente se dá na adolescência e no início da vida adulta (FRIEDRICH, 2017; WHO, 2017). Embora que o TDM afete mais de 163 milhões de pessoas de todas as idades, as taxas de remissão após o tratamento com antidepressivos e psicoterapia estão abaixo do ideal (CUIJPERS et al., 2014; JAMES et al., 2018). Neste sentido, estima-se que 50% dos pacientes diagnosticados com TDM apresentam um curso crônico da doença, que requerem tratamentos mais longos e, pelo menos 20% dos pacientes diagnosticados com depressão não respondem satisfatoriamente aos tratamentos tradicionais com antidepressivos (CROWN et al., 2002).

Dados clínicos indicam que entre um e dois terços das pessoas prescritas com antidepressivos não responderão ao primeiro medicamento antidepressivo prescrito (HASIN et al., 2005). Nos tratamentos clínicos atuais, quando um antidepressivo não produz melhora significativa nos sintomas de depressão, uma estratégia de tratamento típica é mudar para outro fármaco antidepressivo, porém, há poucas evidências para apoiar a eficácia da mudança para um tipo de antidepressivo da mesma classe (KELLY; FREEMAN; SCHUMACHER, 2022). Quando o transtorno depressivo de alguns pacientes, não responde satisfatoriamente ao tratamento, é considerado DRT. Para esta classificação, estes pacientes devem ter sido tratados pelo menos dois ensaios com fármacos antidepressivos de diferentes classes farmacológicas, em doses e durações adequadas, sem ter melhoras clinicamente significativas nos sintomas. De forma geral, estes pacientes têm duas vezes mais chances de serem hospitalizados do que demais casos de depressão (CROWN et al., 2002; GAYNES et al., 2020).

Do ponto de vista etiológico, a depressão parece ter diferentes causas, nas quais incluem fatores genéticos, alterações nos neurotransmissores, e fatores psicossociais como experiências traumáticas na infância, eventos instáveis na vida, redes de apoio limitadas e baixa autoestima (TAKAHASHI et al., 2021; WHO, 2017, 2021b). Desta maneira, a depressão se caracteriza com uma doença de caráter multifatorial que envolve diversos âmbitos na vida: familiares, biológicos, psicológicos e sociais (DALGARD; BJORK; TAMBS, 1995; MOONEY; EL-SAYED, 2016; TAKAHASHI et al., 2021).

### **3.1. Neurotransmissores e circuitos na depressão**

Existem diversos estudos que mostraram que muitos dos sintomas associados à depressão envolvem a disfunção de três neurotransmissores principais que trabalham em



a depressão resulta de uma redução, depleção ou disfunção da quantidade “normal” de atividade neurotransmissora das monoaminas (Figura 9).

**Figura 9. Hipótese monoaminérgica clássica da depressão**

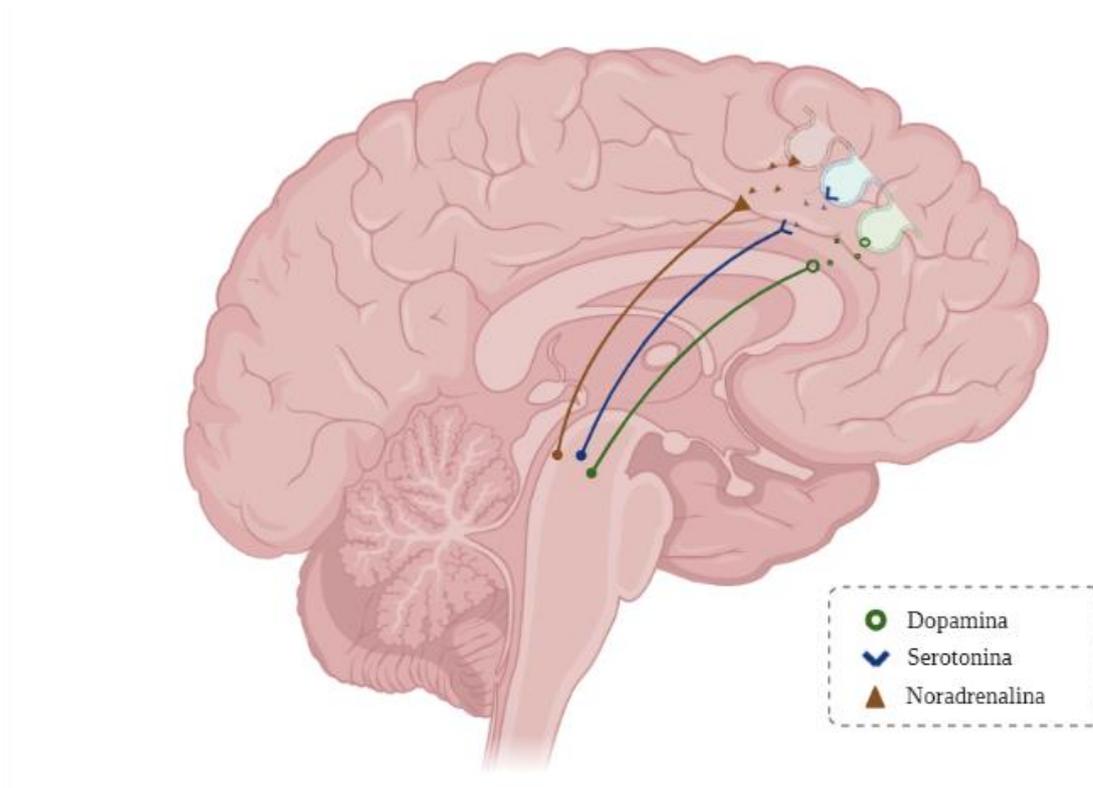


Figura 9. Hipótese monoaminérgica clássica da depressão: postula que, o desenvolvimento da depressão pode ocorrer no caso de haver uma redução, depleção ou disfunção da quantidade “normal” de neurotransmissão das monoaminas (Fonte: adaptado de STAHL, 2014).

### **3.1.2. Hipótese dos receptores monoaminérgicos**

A hipótese clássica foi mais recentemente ampliada para incluir, no seu mecanismo causal, a suprarregulação (*up-regulation*) dos receptores monoaminérgicos induzida pela atividade reduzida de seus neurotransmissores (MARTÍN-HERNÁNDEZ et al., 2019; ORZELSKA-GÓRKA et al., 2019; STAHL, 2017). Essa ampliação da hipótese clássica da depressão tem incluído as vias dos circuitos neurais onde ocorre a conectividade dos neurônios serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos (HAMON; BLIER, 2013). De maneira resumida, os neurotransmissores monoaminérgicos são produzidos em neurônios que surgem no tronco encefálico e se distribuem para diversas partes do encéfalo.

No SNC, a fonte primária de 5-HT são os núcleos da rafe, substrato neural de onde os neurônios serotoninérgicos projetam-se para os núcleos caudado e putâmen, globo pálido, amígdala, prosencéfalo límbico e neocórtex (HAMON; BLIER, 2013; STAHL, 2017; STEINBUSCH, 1981). No caso da NA, ela é sintetizada principalmente em neurônios cujos corpos celulares estão localizados dentro do locus coeruleus do tronco encefálico, e são projetados para o tegmento lateral do tronco cerebral, o hipocampo, a amígdala, o córtex entorrinal, o tálamo e o neocórtex (HAMON; BLIER, 2013; STAHL, 2017). Finalmente, síntese da DA é dada predominantemente em neurônios da substância negra e da ATV, os primeiros projetando-se para o caudado-putâmen, e os da ATV que se projetam principalmente para o núcleo accumbens e para o CPF (HAMON; BLIER, 2013; OADES; HALLIDAY, 1987; STAHL, 2017).

**Figura 10. Hipótese dos receptores monoaminérgicos para a depressão**

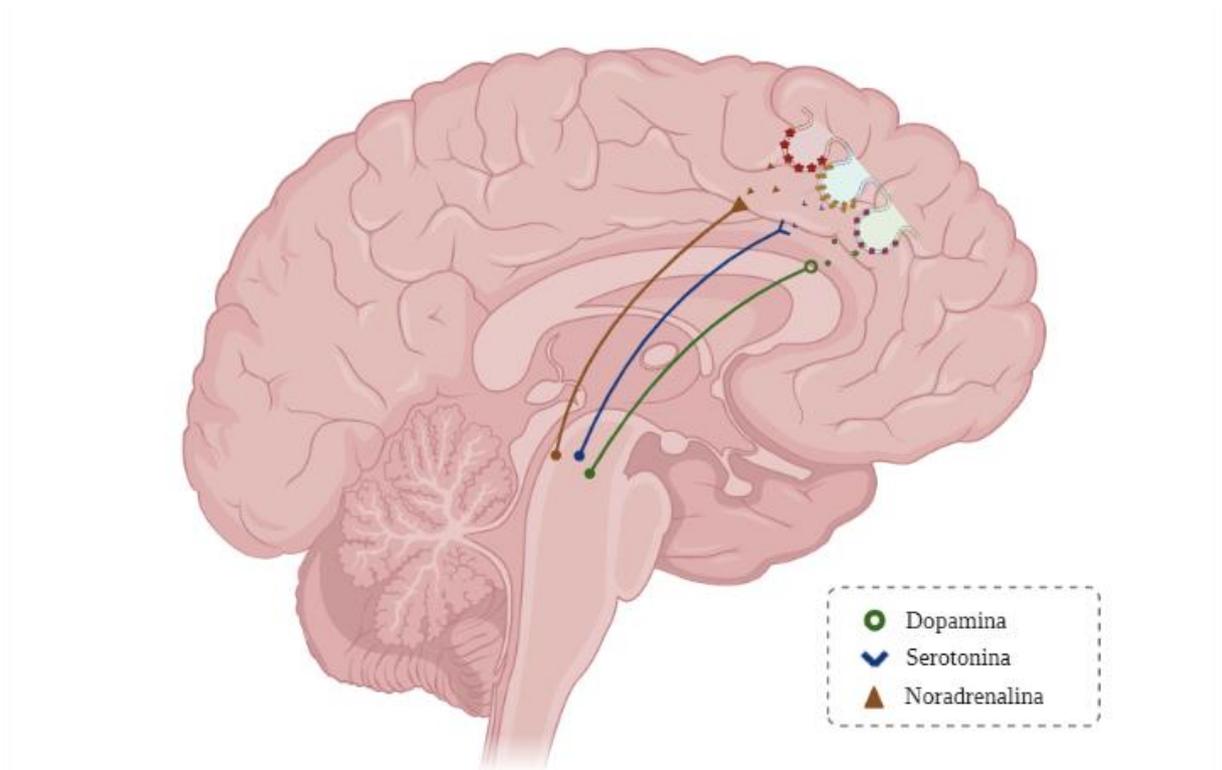


Figura 10. Hipótese dos receptores monoaminérgicos para a depressão: postula que a atividade deficiente dos neurotransmissores monoaminérgicos provoca uma suprarregulação dos receptores pós-sinápticos de neurotransmissores monoamínicos levando a depressão (Fonte: adaptado de STAHL, 2014).

Nesse sentido, os avanços nas técnicas de imagem, têm permitido visualizar que os circuitos límbico-cortical-estriatal-pallidal-talâmico parecem desempenhar um papel

importante na depressão (DREVETS; PRICE; FUREY, 2008; HAMON; BLIER, 2013; MCKINNON et al., 2009), vias que estão envolvidas na autorreferência, medo, ansiedade, resposta visceral, assim como a avaliação dos estímulos e a recompensa (DREVETS; PRICE; FUREY, 2008; HAMON; BLIER, 2013; PRICE; DREVETS, 2012). Estruturas como o hipocampo, o CPF e a amígdala têm sido implicados com a neurobiologia da depressão, graças a estudos como o de Mckinnon et al. (2009), que tem demonstrado uma redução no volume do hipocampo em pacientes deprimidos depois de dois anos do curso da doença. Adicionalmente, Lorenzetti et al. (2009) demonstrou que o uso de antidepressivos protege contra a redução do hipocampo, especialmente em mulheres, além de identificar a existência de diferenças relacionadas com o sexo nas manifestações neurológicas da depressão, nas quais as mulheres são mais susceptíveis à redução da amígdala, e os homens à redução do córtex medial orbito frontal e o hipocampo.

### ***3.1.3. Estresse, BDNF e atrofia cerebral na depressão***

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) é um peptídeo composto por 118 aminoácidos, que regula mecanismos celulares e moleculares de sobrevivência neuronal e plasticidade sináptica no cérebro adulto, e, portanto, está implicado em vários distúrbios neuropsiquiátricos (AUTRY; MONTEGGIA, 2012; DUMAN et al., 2016; HESS et al., 2022). Nesse sentido, tem sido proposto o BDNF como um alvo de possível falha na transdução de sinais pelos receptores monoaminérgicos na depressão (LI et al., 2016; SEO et al., 2016; SOHROFOROUZANI et al., 2022; STAHL, 2017; TAN et al., 2022). Em condições normais, o BDNF mantém a viabilidade dos neurônios cerebrais, mas, no entanto, em situações de estresse elevado, pode ocorrer supressão da expressão do gene do BDNF. Tal supressão acarretaria na redução dos níveis de 5-HT e geraria uma depleção crônica de NA e DA. A soma das alterações nos neurotransmissores monoaminérgicos e as quantidades deficientes de BDNF podem gerar uma atrofia e possível apoptose dos neurônios no hipocampo e o CPF (HESS et al., 2022; SEO et al., 2016; STAHL, 2017; TAN et al., 2022). Nesse sentido, a atrofia do hipocampo demonstra a associação entre o estresse crônico e o TDM, assim como alguns transtornos de ansiedade e mais especificamente o transtorno de estresse pós-traumático (NIU, 2021; SHARMA; SAHOTA; THAKKAR, 2021; STAHL, 2017; YAKHKESHI et al., 2022). Esta possível perda neuronal, entretanto, pode ser reversível graças à restauração das cascatas de transdução das monoaminas com o uso de antidepressivos (GELLE et al., 2021; GUAN et al., 2021; JIANG et al., 2021).

Tem sido de particular interesse para as terapias de depressão, a ativação de receptores de 5-HT ou NA cuja atividade parece facilitar vias de sinalização intracelular que aumentam a expressão de BDNF (HESS et al., 2022). Respalhando o estudo anterior, Nibuya, Nestler e Duman, (1996) identificaram que o tratamento por 21 dias com Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (SSRI) e Inibidores de Recaptação de Serotonina-Noradrenalina (SNRI), aumentaram a expressão de BDNF no hipocampo de ratos. Adicionalmente, tem se identificado que doses de NA aumentam a expressão de BDNF em neurônios hipocampais (CHEN et al., 2007). No entanto, os agonistas do receptor de 5-HT parecem ter efeitos diferenciados na expressão BDNF dependendo da região cerebral com reduções significativas no giro dentado (GD) do hipocampo e aumentos no córtex parietal, CPF e temporal dos ratos (VAIDYA et al., 1997).

### **3.2. Cetamina vs depressão**

O TDM conta com uma quantidade importante de terapias farmacológicas e psicoterapias cognitivo-comportamentais, mas uma porcentagem importante dos pacientes que sofrem dessa doença continua apresentando resistência a esse tipo de tratamento (RUSH et al., 2006). Paralelamente, embora algumas terapias farmacológicas sejam eficazes, os tratamentos que são baseados nas monoaminas muitas vezes demoram várias semanas ou meses para que seus efeitos terapêuticos sejam completados (GIDEONS; KAVALALI; MONTEGGIA, 2014; ZANOS; GOULD, 2018). Em contrapartida, vários estudos relatam que apenas uma administração de dose subanestésica de cetamina em pacientes com DRT já pode gerar uma ação antidepressiva de forma rápida (DWYER et al., 2021; MCINTYRE et al., 2021; MURROUGH et al., 2013; PHILLIPS et al., 2019, 2020).

O primeiro estudo clínico que demonstrou os efeitos antidepressivos da cetamina foi publicado por Berman et al. (2000). Nesse estudo, foi administrada cetamina IV em uma dose subanestésica e se observou uma redução significativa dos sintomas depressivos medidos pela Escala de Classificação da Depressão de Hamilton (HDRS), dentro de quatro horas após a infusão em comparação com o grupo controle. Após deste estudo, Zarate et al. (2006) realizaram um estudo randomizado duplo-cego entre 2004 e 2005, no qual demonstraram a eficácia da cetamina em pacientes com DRT que não tinham obtido êxito com pelo menos dois dos tratamentos antidepressivos convencionais. Nesse estudo, os efeitos antidepressivos da cetamina, foram avaliados pela HDRS e manifestaram-se dentro de duas horas após a infusão e ao menos 35% dos pacientes mantiveram o efeito antidepressivo por pelo menos 7

dias. Esses estudos foram os primeiros a relatar a estreita relação entre a sintomatologia depressiva e os antagonistas dos NMDAR, mais especificamente seus efeitos em pacientes com TDM, DRT e depressão bipolar (DIAZGRANADOS et al., 2010; ZARATE et al., 2012).

Recentemente, os mecanismos subjacentes aos efeitos antidepressivos da cetamina começaram a ser relacionados com a forma com a qual ela interage de com os NMDAR, incluindo inibição direta (inibição extra-sináptica de NMDAR; inibição de neurotransmissão espontânea mediada por NMDAR) e inibição de NMDAR dos interneurônios GABAérgicos (resultante desinibição do neurônio piramidal) (ZANOS; GOULD, 2018).

No caso da inibição extra-sináptica de NMDAR, tem-se identificado que a cetamina inibe especificamente a subunidade GluN2B dos NMDAR, evitando a ativação tônica exercida pelo glutamato nesses receptores. Com efeito, a administração de cetamina não diminui o desespero comportamental no TNF em camundongos *knockout* para GluN2B os NMDAR localizados em neurônios piramidais, sugerindo assim que os efeitos antidepressivos da cetamina podem atuar através da inibição de destes sítios específicos nas subunidades de GluN2B em neurônios corticais piramidais (MILLER et al., 2014).

Em relação à inibição de neurotransmissão espontânea mediada por NMDA, diferentes estudos têm identificado que antagonistas de NMDAR como a cetamina e o MK-801 bloqueiam a neurotransmissão mediada por NMDAR em repouso (NMDAR-mEPSCs), induzindo um aumento da síntese proteica levado à potenciação sináptica na região CA1 do hipocampo e ações antidepressivas comportamentais (AUTRY et al., 2011; NOSYREVA et al., 2013). Nesse sentido, Gideons, Kavalali e Monteggia (2014) identificaram que a inibição da cetamina sobre NMDAR-mEPSCs ocorre em níveis fisiológicos de  $Mg^{2+}$ , efeito que tem sido associado às ações antidepressivas rápidas próprias da cetamina. Em contraste, a memantina, um bloqueador não competitivo do canal NMDAR, não gera ações antidepressivas em camundongos ou em humanos (LENZE et al., 2012). Os autores propuseram em conclusão, a memantina não geraria efeitos antidepressivos porque não bloqueia o NMDAR-mEPSCs sob níveis fisiológicos de  $Mg^{2+}$  (GIDEONS; KAVALALI; MONTEGGIA, 2014).

Embora se espere que a cetamina bloqueie a neurotransmissão glutamatérgica excitatória através da inibição dos NMDAR, foi demonstrado que a administração de cetamina aumenta a atividade geral no CPF em voluntários saudáveis, o que parece estar associado à inibição preferencial de NMDAR expressos em interneurônios GABAérgicos

(HOMAYOUN; MOGHADDAM, 2007; MOGHADDAM et al., 1997). Nesse sentido, prevê-se que a inibição de NMDRs nos interneurônios GABAérgicos induza uma diminuição na inibição geral, o que leva a uma desinibição das células piramidais e um aumento da neurotransmissão glutamatérgica excitatória no Córtex Pré-frontal Medial (CPFm) e em algumas outras regiões corticolímbicas relevantes para a regulação do humor (MOGHADDAM et al., 1997). Respalhando o estudo anterior, Chowdhury et al. (2017) identificaram que a administração de cetamina subanestésica em ratos, aumenta de forma significativa os níveis extracelulares de glutamato e no ciclo do glutamato no CPF.

No entanto, alguns outros estudos têm apresentado informações conflitantes sobre o papel de supressão da atividade inibitória dos interneurônios GABAérgicos induzida pela cetamina como antidepressivo. Ren et al. (2016) demonstraram que a administração de cetamina em camundongos com a função do receptor GABA<sub>A</sub> reduzida reverteu o desespero comportamental no TNF e potencializou a inibição sináptica GABAérgica no CPFm. Em concordância, a potencialização da ativação GABAérgica inibitória em células piramidais por meio de uma inibição de interneurônios GABAérgicos que expressam somatostatina induziu efeitos semelhantes a antidepressivos em camundongos (FUCHS et al., 2017).

Além disso, camundongos mutantes sem neurotransmissão NMDA (GluN1) em interneurônios que expressam PV, com os quais pretende-se imitar a desinibição da atividade das células piramidais, mantiveram a atividade antidepressiva induzida pela cetamina no TNF. Isso sugere que, os NMDAR em neurônios PV não são um alvo direto para os efeitos antidepressivos da cetamina (POZZI et al., 2014). Por outro lado, a cetamina parece ter um efeito neuroprotetor persistente das espinhas dendríticas frente aos efeitos prejudiciais do estresse. Este efeito foi mimetizado pela ativação seletiva de interneurônios PV *in vivo* (NG et al., 2018). Este resultado tem implicações importantes no tocante ao papel que o estresse apresenta na etiologia da depressão.

Como foi explicado anteriormente, a cetamina é uma mistura racêmica de dois enantiômeros S(+)-cetamina e R(-)-cetamina, sendo a S(+)-cetamina a que tem mais afinidade com os NMDAR (DOMINO; WARNER, 2010; MION; VILLEVIEILLE, 2013). Zhang, Li e Hashimoto (2014) foram os primeiros a identificar que as ações antidepressivas da R(-)-cetamina eram superiores e mais duradouras em comparação com a S(+)-cetamina em modelos animais de depressão (TNF, e teste de suspensão de cauda [TSC]) com roedores. Esses dados, foram respaldados por Yang et al. (2015), demonstraram que a R(-)-cetamina tem

uma maior potência e efeito antidepressivo mais duradouro que a própria Cetamina, além de induzir um efeito benéfico mais potente na diminuição da densidade da coluna dendrítica, sinalização BDNF-TrkB e sinaptogênese no CPF, CA3 e GD do hipocampo de camundongos deprimidos, em comparação com S(+)-cetamina. Além disso, esses autores identificaram que a S(+)-Cetamina gerou anormalidades comportamentais como hiperlocomoção, déficits de inibição no pré-pulso além de uma perda de células PV no CPFm e no GD. Esses resultados sugerem que a R(-)-cetamina parece ter um potente, duradouro e seguro efeito antidepressivo livre de efeitos colaterais psicotomiméticos (YANG et al., 2015).

Por outro lado, a hipótese da desinibição da ação da cetamina propõe que um aumento na neurotransmissão glutamatérgica sináptica provoca uma ativação aguda dos receptores ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (HENLEY; WILKINSON, 2016). Em consonância com isso, Zhang et al. (2016) mostraram que o aumento na atividade dos AMPAR é um efeito indireto que envolve a inibição de NMDAR pré-sinápticos. Nesse sentido, acredita-se que a melhora na neurotransmissão excitatória sináptica induzida pela cetamina, não ativará simplesmente os AMPAR pós-sinápticos, mas também os NMDAR. Sendo assim, a ativação de AMPAR e NMDAR seria necessária para a potencialização e plasticidade sináptica acreditando-se que ambos estejam envolvidos nas ações antidepressivas da cetamina (CITRI; MALENKA, 2008; DUMAN et al., 2016; ZANOS; GOULD, 2018).

Em suporte a proposição, Zhang et al. (2016) identificaram que a cetamina estimula a fosforilação da subunidade GluA1 dos AMPAR pós-sinápticos, e que camundongos com uma forma dessa subunidade sem local de fosforilação, não exibiram os efeitos eletrofisiológicos nem os efeitos antidepressivos da cetamina. Igualmente, Maeng et al. (2008) observaram que os efeitos antidepressivos rápidos da cetamina em camundongos, medidos pelo tempo de imobilidade no TNF foram bloqueados pelo NBQX, um antagonista de AMPAR. Adicionalmente, os autores mostraram que os efeitos de Ro25-6081, um antagonista seletivo de NR2B, não tiveram uma duração tão extensa quanto a cetamina, sugerindo que os NMDAR podem não ser o único locus para o mecanismo de ação das ações de longo prazo da cetamina (MAENG et al., 2008). Diferentes estudos têm utilizado o NBQX como pré-tratamento, identificando que ele previne as ações antidepressivas da cetamina no TNF (KOIKE; CHAKI, 2014; MAENG et al., 2008; YANG et al., 2015; ZANOS et al., 2016; ZHOU et al., 2014), TSC (KOIKE; IJIMA; CHAKI, 2011; YANG et al., 2015), teste de desamparo aprendido (KOIKE; IJIMA; CHAKI, 2011), teste de alimentação suprimida por

novidade (FUKUMOTO; IJIMA; CHAKI, 2014) e déficit de preferência por sacarose induzida por estresse (WALKER et al., 2013; YANG et al., 2015).

Em concordância, baixas doses de cetamina administrada em ratos mostraram induzir um aumento da transmissão sináptica medida por AMPAR no CPFm e no hipocampo medidos por correntes AMPAR em neurônios piramidais e registros eletrofisiológicos extracelulares in vivo em neurônios piramidais CA3, respectivamente (BJÖRKHOLM et al., 2015; EL ISKANDRANI et al., 2015). Além disso, a aplicação de cetamina em fatias do hipocampo, tanto estimuladas (AUTRY et al., 2011) quanto não estimuladas (ZHANG et al., 2016), aumentou a potenciação sináptica mediada por AMPAR na região CA1. Nesse sentido, outro estudo, estabeleceu que a administração de cetamina em camundongos potencializa a neurotransmissão evocada mediada pelo AMPAR no CA1, independente de alterações na probabilidade de liberação pré-sináptica (NOSYREVA et al., 2013). Em suma, Autry et al., (2011) mostraram que os efeitos da cetamina estão correlacionados a uma facilitação na sinalização excitatória de CA1.

Por outro lado, nessa mesma pesquisa, observou-se que a cetamina aumentou a expressão da proteína BDNF no hipocampo 30 minutos pós-tratamento, e estes efeitos corresponderam a efeitos similares aos antidepressivos no TNF em camundongos *knockout* BDNF (AUTRY et al., 2011). Em concordância, um estudo com ratos identificou que a infusão de um anticorpo anti-BDNF no mCPF bloqueou os efeitos antidepressivos da cetamina IP (10 mg/kg) no TNF e o tratamento da cetamina (0,5 µM) facilitou a liberação de BDNF dos neurônios corticais primários durante 15, 60 e 360 minutos pós-tratamento e que foi bloqueado pelo antagonismo AMPAR (LEPACK et al., 2015). Consistentemente, outro estudo do Lepak et al. (2016), observou que a cetamina estimulou a liberação de BDNF que foi bloqueada pelos Muscimol, um agonista do receptor GABA<sub>A</sub>, na incubação de neurônios corticais primários de ratos. Esse estudo reforça a hipótese de que os neurônios glutamatérgicos que contêm BDNF são desinibidos pela cetamina que age em neurônios GABAérgicos.

Em conjunto, esses resultados demonstram que a sinalização BDNF é fundamental para os efeitos celulares e comportamentais da cetamina, além de melhorar a sinalização AMPAR através de um mecanismo de desinibição envolvendo NMDAR de interneurônios GABAérgicos e NMDAR extrassinápticos inibitórios em neurônios piramidais (HESS et al., 2022). Em síntese, as diferentes pesquisas têm determinado que os efeitos antidepressivos da

cetamina envolvem diferentes mecanismos de ação além do NMDAR, nos quais apontam que a atividade do AMPAR é necessária para as ações antidepressivas da cetamina. O aumento da probabilidade de liberação de glutamato, dada pela desinibição mediada por interneurônios ou pela ação direta em neurônios piramidais, pode resultar na ativação de AMPARs e uma ativação subsequente de vias de sinalização relacionadas à neuroplasticidade, incluindo aquelas reguladas pelo BDNF e o mTORC1, em busca de promover a síntese de proteínas e plasticidade sináptica, as quais estão envolvidas nas ações antidepressivas da cetamina (DUMAN et al., 2012, 2016; ZANOS; GOULD, 2018).

#### 4. Considerações finais

De acordo com as informações apresentadas no presente trabalho, a cetamina tem demonstrado sua importante participação tanto no modelamento da esquizofrenia quanto como tratamento da DRT. Em ambas doenças, o mecanismo de ação parece ser similar, e estar especificamente relacionada com o bloqueio do NMDAR. Apesar de que transtornos mentais como a esquizofrenia e a depressão, sejam exclusivamente humanos e os métodos de diagnóstico estejam limitados a questionários de entrevista, os modelos animais permitem examinar as alterações de tipo comportamental e neurofisiológicas que também são observadas nos pacientes (ADELL, 2020).

A primeira pista da implicação do NMDAR na esquizofrenia resultou da observação de que os bloqueadores de NMDAR como a PCP, a cetamina e o MK-801 induziam, em indivíduos saudáveis, sintomas psicóticos e negativos, assim como um comprometimento cognitivo similar ao encontrado na esquizofrenia (ANTICEVIC et al., 2012; LAHTI et al., 2001; LINDSLEY et al., 2006; MICALLEF et al., 2003; OLNEY; FARBER, 1995; PITTENGER; SANACORA; KRYSTAL, 2008; STONE et al., 2012), e que no caso dos pacientes com a doença, os sintomas eram exacerbados (ADELL, 2020; LAHTI et al., 2001; MALHOTRA et al., 1996; OLNEY; FARBER, 1995). Por outro lado, diferentes achados têm identificado uma relação entre NMDAR e depressão (BERMAN et al., 2000; GHASEMI et al., 2014; JASO et al., 2017; KAUT et al., 2015; MARSDEN, 2011; NICIU et al., 2014; SKOLNICK et al., 1996; ZARATE et al., 2006a; ZHANG et al., 2013). Mais especificamente, uma superestimulação de NMDAR no TDM (DEUTSCHENBAUR et al., 2016; GHASEMI et al., 2014; MATHEWS; HENTER; ZARATE, 2012; NAUGHTON et al., 2014), e, conseqüentemente, os bloqueadores de NMDAR, em particular a cetamina, têm propriedades antidepressivas (BERMAN et al., 2000; LUMSDEN et al., 2019; MAENG et al., 2008; SAŁAT et al., 2015; ZANOS et al., 2016; ZARATE et al., 2006, 2012).

Em síntese, a cetamina tem sido usada para modelar esquizofrenia e como tratamento de DRT. Nos dois casos, o mecanismo de ação parece ser o mesmo, a cetamina evoca a desinibição cortical, bloqueando preferencialmente os NMDAR nos interneurônios PV (GERHARD et al., 2020; MURRAY et al., 2014). No caso da esquizofrenia, a administração de cetamina parece gerar uma diminuição dos neurônios que expressam PV e GAD67 no hipocampo e no CPF (BEHRENS et al., 2007; KEILHOFF et al., 2004; MURRAY et al., 2014). Esses resultados são consoantes com a hipóteses da disfunção dos NMDAR na

esquizofrenia, que relaciona sintomas da doença com uma série de interneurônios GABAérgicos que contêm PV no CPF, mais especificamente, tem-se identificado uma diminuição na expressão de GAD67, gerando uma deficiência pós-sináptica com a recepção de glutamato proveniente de neurônios piramidais no CPF, gerando um circuito de NMDA defeituoso (BEASLEY; REYNOLDS, 1997; BITANHIRWE et al., 2009; DIENEL; LEWIS, 2019; FERRANTI et al., 2022; KAAR et al., 2019; PAFUNDO et al., 2018; STAHL, 2014).

No contexto da depressão, os achados apontam que os interneurônios que expressam PV não são um alvo direto para os efeitos antidepressivos da (R,S)-cetamina (POZZI et al., 2014). Além disso, quando são separados os metabólitos da cetamina, encontra-se que R(-)-cetamina tem uma maior potência e efeito antidepressivo mais duradouro que a própria cetamina, ao passo que a S(+)-cetamina gera anormalidades comportamentais como hiperlocomoção, déficits na inibição por pré-pulso além de uma perda de células PV no CPFm e no GD (YANG et al., 2015). Esses resultados estão de acordo com as evidências de modelos animais, relacionadas com a indução de hiperatividade glutamatérgica, assim como a superexpressão de NMDAR geradas pelo estresse (BARTANUSZ et al., 1995; FITZGERALD et al., 1996; MOGHADDAM, 1993; NG et al., 2018; PERLMAN; TANTI; MECHAWAR, 2021), que se tem demonstrado fazer parte dentro da etiologia da depressão (ACERO-CASTILLO; ARDILA-FIGUEROA; BOTELHO DE OLIVEIRA, 2021; BEKHBAT; NEIGH, 2018; GAWALI et al., 2017).

Dado que se tem identificado uma maior atividade dos interneurônios PV após situações estressantes, o bloqueio preferencial de NMDAR por parte dos antagonistas de NMDAR como a cetamina; poderia ser a base de comportamentos similares à depressão (JI et al., 2020; PAGE et al., 2019; SHEPARD; PAGE; COUTELLIER, 2016). Dito isso, parece que a cetamina pode exercer uma função moduladora de aumento semelhante no estado mental (ADELL, 2020), de forma a aumentar a condição emocional e o humor em depressivos, e aumentar o pensamento e o comportamento desordenados em controles saudáveis, duas condições que também poderiam ser desencadeadas pelo estresse.

De alguma forma o papel da cetamina tanto no modelo de esquizofrenia quanto como antidepressivo, pode estar ligado com seus enantiômeros S(+)-cetamina e R(-)-cetamina, os quais geram efeitos diferenciados. Principalmente, a S(+)-cetamina tem uma afinidade 4 vezes maior para NMDAR que a R(-)-cetamina (ADELL, 2020; DOMINO; WARNER, 2010; MION; VILLEVIEILLE, 2013), além de ser o responsável de causar dissociação e delírio

(ADELL, 2020; ZHANG; LI; HASHIMOTO, 2014), déficits comportamentais como hiperlocomção e déficits na inibição por pré-pulso (YANG et al., 2015), assim como uma maior potência anestésica (DOMINO; WARNER, 2010; MULLER et al., 2016). Estudos atuais, têm demonstrado que à R(-)-cetamina apresenta uma maior potência e efeitos antidepressivos mais duradouros (HASHIMOTO, 2014), além de não causar comportamentos psicotomiméticos, neurotoxicidade e potencial de abuso em modelos animais (FUKUMOTO et al., 2017; YANG et al., 2015; ZHANG; LI; HASHIMOTO, 2014). Nesse sentido, poderia se concluir que a cetamina pode modelar os sintomas da esquizofrenia graças a ação da S(+)-cetamina e que os efeitos antidepressivos desse fármaco, estariam mais relacionados com o enantiômeros R(-)-cetamina. Na atualidade, há um estudo piloto que examinou os efeitos antidepressivos da R(-)-cetamina (LEAL et al., 2020) e um ensaio clínico na fase I que avalia a segurança e a farmacocinética da R(-)-cetamina em indivíduos saudáveis (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO, 2022).

Por outro lado, alguns trabalhos têm sugerido que o bloqueio de NMDAR contendo GluN2B é responsável pelos efeitos antidepressivos da cetamina (GERHARD et al., 2020; JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2014; LI et al., 2010; MILLER et al., 2014). De acordo com achados em estudos *post mortem*, existem níveis reduzidos das subunidades GluN2A e GluN2B no CPF (FEYISSA et al., 2009) e no córtex perirrinal (BENEYTO et al., 2007), mas níveis aumentados de GluN2A na amígdala lateral (KAROLEWICZ et al., 2009) em pacientes com TDM. Nesse panorama, a cetamina tem demonstrado atuar por meio da inibição de NMDAR específicos de GluN2B em neurônios corticais piramidais (GERHARD et al., 2020; MILLER et al., 2014), razão pela qual se tem determinado que os NMDAR que contém GluN2B nos interneurônios GABA são o gatilho celular inicial para as ações antidepressivas rápidas da cetamina. No caso dos sintomas psicóticos, somente aparecem com o bloqueio das duas unidades, GluN2A e GluN2B (JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2014).

Em síntese, é possível que os sintomas psicotomiméticos apareçam como consequência imediatamente do bloqueio do NMDAR, e de alguma forma mostre a capacidade da cetamina de induzir a liberação de glutamato (MOGHADDAM et al., 1997), mas as respostas antidepressivas da cetamina vão surgir, com certo atraso, após esse glutamato ser liberado, estimule os receptores AMPA (EL ISKANDRANI et al., 2015; KOIKE; CHAKI, 2014; KOIKE; IJIMA; CHAKI, 2011; MAENG et al., 2008; ZHANG et al., 2016; ZHOU et al., 2014). Nesse sentido, pode ser que a cetamina gere o bloqueio do

canal NMDA, provocando um aumento do glutamato extracelular e, portanto, do número de sinapse no CPF, dando como resultado o início dos sintomas psicotomiméticos. . De forma contínua, o glutamato estimula os receptores AMPA, dando passo aos efeitos antidepressivos da cetamina. Ainda que contraditórios, o estudo dos efeitos psicóticos e antidepressivos da cetamina ensejam uma estratégia conjunta que fornece a pesquisadores pistas complementares para o entendimento, não só da ação específica da própria cetamina, como também dos mecanismos subjacentes à esquizofrenia e à depressão.

## 5. Referências

- ABDUL-MONIM, Z.; NEILL, J. C.; REYNOLDS, G. P. Sub-chronic psychotomimetic phencyclidine induces deficits in reversal learning and alterations in parvalbumin-immunoreactive expression in the rat. **Journal of Psychopharmacology**, v. 21, n. 2, p. 198–205, 16 nov. 2007.
- ABEKAWA, T.; ITO, K.; KOYAMA, T. Different effects of a single and repeated administration of clozapine on phencyclidine-induced hyperlocomotion and glutamate releases in the rat medial prefrontal cortex at short- and long-term withdrawal from this antipsychotic. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 375, n. 4, p. 261–271, jun. 2007.
- ACERO-CASTILLO, M. C.; ARDILA-FIGUEROA, M. C.; BOTELHO DE OLIVEIRA, S. Anhedonic Type Behavior and Anxiety Profile of Wistar-UIS Rats Subjected to Chronic Social Isolation. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 15, p. 103, 28 maio 2021.
- ADELL, A. Brain NMDA Receptors in Schizophrenia and Depression. **Biomolecules**, v. 10, n. 6, p. 1–27, 1 jun. 2020.
- AL-HADDAD, B. J. S. et al. The fetal origins of mental illness. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 221, n. 6, p. 549–562, 1 dez. 2019.
- ANDRADE, C. Ketamine for Depression, 1: Clinical Summary of Issues Related to Efficacy, Adverse Effects, and Mechanism of Action. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 78, n. 4, p. 0–0, 26 abr. 2017.
- ANISMAN, H.; HAYLEY, S.; KUSNECOV, A. Depressive Disorders. **The Immune System and Mental Health**, p. 259–308, 1 jan. 2018.
- ANTICEVIC, A. et al. NMDA receptor function in large-scale anticorrelated neural systems with implications for cognition and schizophrenia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 41, p. 16720–16725, 9 out. 2012.
- APA, A. P. A. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- APPADU, B. L.; LAMBERT, D. G. Interaction of i.v. anaesthetic agents with 5-HT<sub>3</sub> receptors. **British journal of anaesthesia**, v. 76, n. 2, p. 271–273, 1996.
- ARIAS, H. R. et al. Allosterically linked noncompetitive antagonist binding sites in the resting nicotinic acetylcholine receptor ion channel. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 403, n. 1, p. 121–131, 1 jul. 2002.
- AUTRY, A. E. et al. NMDA Receptor Blockade at Rest Triggers Rapid Behavioural Antidepressant Responses. **Nature**, v. 475, n. 7354, p. 91, 7 jul. 2011.
- AUTRY, A. E.; MONTEGGIA, L. M. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. **Pharmacological Reviews**, v. 64, n. 2, p. 238–258, 1 abr. 2012.
- AZIMI SANAVI, M. et al. Effects of clozapine and risperidone antipsychotic drugs on the expression of CACNA1C and behavioral changes in rat 'Ketamine model of schizophrenia. **Neuroscience Letters**, p. 136354, 18 nov. 2021.
- BACIL, R. P. et al. The chemical interaction between the neurotransmitter dopamine and the antipsychotic drugs olanzapine and quetiapine. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 881, p. 114946, 15 jan. 2021.
- BARTANUSZ, V. et al. Stress-induced changes in messenger RNA levels of N-methyl-d-aspartate and AMPA receptor subunits in selected regions of the rat hippocampus and hypothalamus. **Neuroscience**, v. 66, n. 2, p. 247–252, 1 maio 1995.
- BEASLEY, C. L.; REYNOLDS, G. P. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. **Schizophrenia Research**, v. 24, n. 3, p. 349–355, 11 abr. 1997.

BECKER, A.; GRECKSCH, G. Ketamine-induced changes in rat behaviour: a possible animal model of schizophrenia. Test of predictive validity. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 28, n. 8, p. 1267–1277, 1 dez. 2004.

BEHRENS, M. M. et al. Ketamine-induced loss of phenotype of fast-spiking interneurons is mediated by NADPH-oxidase. **Science**, v. 318, n. 5856, p. 1645–1647, 7 dez. 2007.

BEKHBAT, M.; NEIGH, G. N. Sex differences in the neuro-immune consequences of stress: Focus on depression and anxiety. **Brain, behavior, and immunity**, v. 67, p. 1–12, 1 jan. 2018.

BENEYTO, M. et al. Abnormal Glutamate Receptor Expression in the Medial Temporal Lobe in Schizophrenia and Mood Disorders. **Neuropsychopharmacology** 2007 **32:9**, v. 32, n. 9, p. 1888–1902, 14 fev. 2007.

BERMAN, R. M. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. **Biological psychiatry**, v. 47, n. 4, p. 351–354, 15 fev. 2000.

BITANIHIRWE, B. K. Y. et al. Glutamatergic deficits and parvalbumin-containing inhibitory neurons in the prefrontal cortex in schizophrenia. **BMC Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 16 nov. 2009.

BJÖRKHOLM, C. et al. Ketamine-like effects of a combination of olanzapine and fluoxetine on AMPA and NMDA receptor-mediated transmission in the medial prefrontal cortex of the rat. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 10, p. 1842–1847, 1 out. 2015.

BONAVENTURA, J. et al. Pharmacological and behavioral divergence of ketamine enantiomers: implications for abuse liability. **Molecular Psychiatry** 2021 **26:11**, v. 26, n. 11, p. 6704–6722, 15 abr. 2021.

BUTELMAN, E. R. A novel NMDA antagonist, MK-801, impairs performance in a hippocampal-dependent spatial learning task. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 34, n. 1, p. 13–16, 1989.

CAN, A. et al. Effects of Ketamine and Ketamine Metabolites on Evoked Striatal Dopamine Release, Dopamine Receptors, and Monoamine Transporters. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 359, n. 1, p. 159, 1 out. 2016.

CANNON, M.; JONES, P. B.; MURRAY, R. M. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 7, p. 1080–1092, 1 jul. 2002.

CARLSSON, M.; CARLSSON, A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. **Trends in Neurosciences**, v. 13, n. 7, p. 272–276, 1 jul. 1990.

CASTELLANI, S.; ADAMS, P. M. Acute and chronic phencyclidine effects on locomotor activity, stereotypy and ataxia in rats. **European journal of pharmacology**, v. 73, n. 2–3, p. 143–154, 17 jul. 1981.

CHAN, M. H. et al. Attenuation of ketamine-evoked behavioral responses by mGluR5 positive modulators in mice. **Psychopharmacology** 2008 **198:1**, v. 198, n. 1, p. 141–148, 3 mar. 2008.

CHATTERJEE, M. et al. Effect of ‘chronic’ versus ‘acute’ ketamine administration and its ‘withdrawal’ effect on behavioural alterations in mice: Implications for experimental psychosis. **Behavioural Brain Research**, v. 216, n. 1, p. 247–254, 1 jan. 2011.

CHATTERJEE, M. et al. Neurochemical and molecular characterization of ketamine-induced experimental psychosis model in mice. **Neuropharmacology**, v. 63, n. 6, p. 1161–1171, 1 nov. 2012.

CHEN, M. J. et al. Norepinephrine induces BDNF and activates the PI-3K and MAPK cascades in embryonic hippocampal neurons. **Cellular Signalling**, v. 19, n. 1, p. 114–128, 1 jan. 2007.

CHOWDHURY, G. M. I. et al. Transiently increased glutamate cycling in rat PFC is associated with rapid onset of antidepressant-like effects. **Molecular psychiatry**, v. 22, n. 1, p. 120, 1 jan. 2017.

CITRI, A.; MALENKA, R. C. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 1, p. 18–41, jan. 2008.

COATES, K. M.; FLOOD, P. Ketamine and its preservative, benzethonium chloride, both inhibit human recombinant  $\alpha 7$  and  $\alpha 4\beta 2$  neuronal nicotinic acetylcholine receptors in *Xenopus* oocytes. **British Journal of Pharmacology**, v. 134, n. 4, p. 871, 2001.

CORDIOLI, A.; GALLOIS, C.; ISOLAN, L. **Psicofármacos**. 5. ed. [s.l.] Artmed, 2015.

CORONEL-OLIVEROS, C. M.; PACHECO-CALDERÓN, R. Prenatal exposure to ketamine in rats: Implications on animal models of schizophrenia. **Developmental Psychobiology**, v. 60, n. 1, p. 30–42, 1 jan. 2018.

CORSSEN, G.; DOMINO, F. Dissociative Anesthesia. **Anesthesia & Analgesia**, v. 45, n. 1, p. 29–40, 1966.

COYLE, J. T. et al. Glutamatergic Synaptic Dysregulation in Schizophrenia: Therapeutic Implications. **Handbook of experimental pharmacology**, v. 213, n. 213, p. 267, 2012.

COYLE, J. T.; TSAI, G. NMDA receptor function, neuroplasticity, and the pathophysiology of schizophrenia. **International Review of Neurobiology**, v. 59, p. 491–515, 2004.

CROWN, W. H. et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 63, n. 11, p. 963–971, 2002.

CRUZ, J. et al. Farmacología y uso clínico de la ketamina. **Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia**, v. 4, n. 1, p. 68–79, 2008.

CRUZBLANCA HERNÁNDEZ, H. et al. Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. **Salud mental**, v. 39, n. 1, p. 47–58, 2016.

CUIJPERS, P. et al. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 159, p. 118–126, 20 abr. 2014.

CURRIER, M. B.; NEMEROFF, C. B. Depression as a Risk Factor for Cancer: From Pathophysiological Advances to Treatment Implications. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061212-171507>, v. 65, p. 203–221, 14 jan. 2014.

DA COSTA, F. L. P. et al. Ketamine potentiates TRPV1 receptor signaling in the peripheral nociceptive pathways. **Biochemical Pharmacology**, v. 182, p. 114210, 1 dez. 2020.

DALGARD, O. S.; BJORK, S.; TAMBS, K. Social Support, Negative Life Events and Mental Health. **The British Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 1, p. 29–34, 1995.

DALL'IGNA, O. P. et al. Chronic treatment with caffeine blunts the hyperlocomotor but not cognitive effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801 in mice. **Psychopharmacology**, v. 166, n. 3, p. 258–263, 2003.

DAVIS, J. A.; GOULD, T. J. Risperidone attenuates MK-801-induced deficits in latent inhibition. **Behavioral neuroscience**, v. 119, n. 2, p. 595–602, abr. 2005.

DE LA SALLE, S. et al. Effects of Ketamine on Resting-State EEG Activity and Their Relationship to Perceptual/Dissociative Symptoms in Healthy Humans. **Frontiers in Pharmacology**, v. 0, n. SEP, p. 348, 27 set. 2016.

DEUTSCHENBAUR, L. et al. Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 64, p. 325–333, 4 jan. 2016.

DHAR, A. K.; BARTON, D. A. Depression and the link with cardiovascular disease. **Frontiers in Psychiatry**, v. 7, n. MAR, p. 1, 21 mar. 2016.

DIAZGRANADOS, N. et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 71, n. 12, p. 1605–1611, dez. 2010.

DIENEL, S. J.; LEWIS, D. A. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. **Neurobiology of Disease**, v. 131, p. 104208, 1 nov. 2019.

DILMORE, J. G.; JOHNSON, J. W. Open Channel Block and Alteration of N-Methyl-d-Aspartic Acid Receptor Gating by an Analog of Phencyclidine. **Biophysical Journal**, v. 75, n. 4, p. 1801–1816, 1 out. 1998.

DOMINO, E. F.; CHODOFF, P.; CORSSSEN, G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 6, n. 3, p. 279–291, 1965.

DOMINO, E. F.; WARNER, D. S. Taming the Ketamine Tiger. **Anesthesiology**, v. 113, n. 3, p. 678–684, 1 set. 2010.

DREVETS, W. C.; PRICE, J. L.; FUREY, M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. **Brain Structure and Function** 2008 **213:1**, v. 213, n. 1, p. 93–118, 13 ago. 2008.

DUMAN, R. S. et al. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 1, p. 35–41, jan. 2012.

DUMAN, R. S. et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. **Nature medicine**, v. 22, n. 3, p. 238–249, 3 mar. 2016.

DWYER, J. B. et al. Efficacy of Intravenous Ketamine in Adolescent Treatment-Resistant Depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial. **The American journal of psychiatry**, v. 178, n. 4, p. 352–362, 1 abr. 2021.

EBERT, B. et al. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. **European journal of pharmacology**, v. 333, n. 1, p. 99–104, 20 ago. 1997.

EDWARDS, S. R.; MATHER, L. E. Tissue uptake of ketamine and norketamine enantiomers in the rat Indirect evidence for extrahepatic metabolic inversion. **Life Sciences**, v. 69, n. 17, p. 2051–2066, 14 set. 2001.

EGERTON, A. et al. Subchronic and chronic PCP treatment produces temporally distinct deficits in attentional set shifting and prepulse inhibition in rats. **Psychopharmacology**, v. 198, n. 1, p. 37–49, maio 2008.

EHRlichMAN, R. S. et al. N-methyl-d-aspartic acid receptor antagonist-induced frequency oscillations in mice recreate pattern of electrophysiological deficits in schizophrenia. **Neuroscience**, v. 158, n. 2, p. 705–712, 23 jan. 2009.

EL ISKANDRANI, K. S. et al. Impact of subanesthetic doses of ketamine on AMPA-mediated responses in rats: An in vivo electrophysiological study on monoaminergic and glutamatergic neurons. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 29, n. 7, p. 792–801, 19 jul. 2015.

ELKOUNDI, A. et al. Nebulized ketamine to avoid mechanical ventilation in a pediatric patient with severe asthma exacerbation. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 36, n. 4, p. 734.e3-734.e4, 1 abr. 2018.

ERRICO, F. et al. Decreased levels of d-aspartate and NMDA in the prefrontal cortex and striatum of patients with schizophrenia. **Journal of Psychiatric Research**, v. 47, n. 10, p. 1432–1437, 1 out. 2013.

FEATHERSTONE, R. E. et al. Subchronic ketamine treatment leads to permanent changes in EEG, cognition and the astrocytic glutamate transporter EAAT2 in mice. **Neurobiology of Disease**, v. 47, n. 3, p. 338–346, 1 set. 2012.

FERRANTI, A. S. et al. Prefrontal cortex parvalbumin interneurons exhibit decreased excitability and potentiated synaptic strength after ethanol reward learning. **Alcohol**, 26 fev. 2022.

FERRARELLI, F. Ketamine, NMDA hypofunction, and sleep oscillatory abnormalities in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 222, p. 1–2, 1 ago. 2020.

FEYISSA, A. M. et al. Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 33, n. 1, p. 70, 2 fev. 2009.

FITZGERALD, L. W. et al. Drugs of abuse and stress increase the expression of GluR1 and NMDAR1 glutamate receptor subunits in the rat ventral tegmental area: common adaptations among cross-sensitizing agents. **The Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 1, p. 274, 1 jan. 1996.

FLOOD, P.; KRASOWSKI, M. D. Intravenous Anesthetics Differentially Modulate Ligand-gated Ion Channels. **Anesthesiology**, v. 92, n. 5, p. 1418–1425, 1 maio 2000.

FRIEDRICH, M. J. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. **JAMA**, v. 317, n. 15, p. 1517–1517, 18 abr. 2017.

FRISTON, K. et al. The dysconnection hypothesis. **Schizophrenia Research**, v. 176, n. 2–3, p. 83–94, 1 out. 2016.

FROHLICH, J.; HORN, J. D. VAN. Reviewing the ketamine model for schizophrenia. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 4, p. 287–302, 20 nov. 2013.

FROHLICH, J.; VAN HORN, J. D. Reviewing the Ketamine model for schizophrenia. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 28, n. 4, p. 287, 2014.

FUCHS, T. et al. Disinhibition of somatostatin-positive GABAergic interneurons results in an anxiolytic and antidepressant-like brain state. **Molecular psychiatry**, v. 22, n. 6, p. 920–930, 1 jun. 2017.

FUJIKAWA, R.; YAMADA, J.; JINNO, S. Subclass imbalance of parvalbumin-expressing GABAergic neurons in the hippocampus of a mouse ketamine model for schizophrenia, with reference to perineuronal nets. **Schizophrenia Research**, v. 229, p. 80–93, 20 mar. 2021.

FUKUMOTO, K. et al. Antidepressant Potential of (R)-Ketamine in Rodent Models: Comparison with (S)-Ketamine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 361, n. 1, p. 9–16, 1 abr. 2017.

FUKUMOTO, K.; IJIMA, M.; CHAKI, S. Serotonin-1A receptor stimulation mediates effects of a metabotropic glutamate 2/3 receptor antagonist, 2S-2-amino-2-(1S,2S-2-carboxycycloprop-1-yl)-3-(xanth-9-yl)propanoic acid (LY341495), and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, ketamine, in the novelty-suppressed feeding test. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 11, p. 2291–2298, 2014.

GAGE, P. W.; ROBERTSON, B. Prolongation of inhibitory postsynaptic currents by pentobarbitone, halothane and ketamine in CA1 pyramidal cells in rat hippocampus. **British Journal of Pharmacology**, v. 85, n. 3, p. 675, 1985.

GAO, M.; REJAEI, D.; LIU, H. Ketamine use in current clinical practice. **Acta Pharmacologica Sinica** 2016 37:7, v. 37, n. 7, p. 865–872, 28 mar. 2016.

GAWALI, N. B. et al. Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety, depression-like behaviours and cognitive impairment by modulating nitrenergic signalling pathway. **Brain research**, v. 1663, p. 66–77, 15 maio 2017.

GAYNES, B. N. et al. Defining treatment-resistant depression. **Depression and Anxiety**, v. 37, n. 2, p. 134–145, 1 fev. 2020.

GELLE, T. et al. BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after antidepressant treatment. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 109, p. 110229, 13 jul. 2021.

GERHARD, D. M. et al. GABA interneurons are the cellular trigger for ketamine's rapid antidepressant actions. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 3, p. 1336, 1 jan. 2020.

GHASEMI, M. et al. The role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of mood disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 47, p. 336–358, 1 nov. 2014.

GHASEMI, M.; SCHACHTER, S. C. The NMDA receptor complex as a therapeutic target in epilepsy: a review. **Epilepsy & Behavior**, v. 22, n. 4, p. 617–640, 1 dez. 2011.

GIDEONS, E. S.; KAVALALI, E. T.; MONTEGGIA, L. M. Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 23, p. 8649–8654, 10 jun. 2014.

GRAY, J. A. et al. The role of mesolimbic dopaminergic and retrohippocampal afferents to the nucleus accumbens in latent inhibition: implications for schizophrenia. **Behavioural Brain Research**, v. 71, n. 1–2, p. 19–IN3, 1 nov. 1995.

GUAN, W. et al. Xanthoceraside administration produces significant antidepressant effects in mice through activation of the hippocampal BDNF signaling pathway. **Neuroscience Letters**, v. 757, p. 135994, 13 jul. 2021.

GUIRIMAND, F. et al. The Effects of Ketamine on the Temporal Summation (Wind-Up) of the RIII Nociceptive Flexion Reflex and Pain in Humans. **Anesthesia & Analgesia**, v. 90, n. 2, p. 408, fev. 2000.

HAMON, M.; BLIER, P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 45, p. 54–63, 1 ago. 2013.

HASHIMOTO, K. The R-Stereoisomer of Ketamine as an Alternative for Ketamine for Treatment-resistant Major Depression. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 12, n. 1, p. 72, 2014.

HASIN, D. S. et al. Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 10, p. 1097–1106, 1 out. 2005.

HASSEL, B.; DINGLEDINE, R. Glutamate and Glutamate Receptors. In: **Basic Neurochemistry**. [s.l.] Academic Press, 2012. p. 342–366.

HAYASHIDA, M. et al. Parvalbumin-positive GABAergic interneurons deficit in the hippocampus in Gunn rats: A possible hyperbilirubinemia-induced animal model of schizophrenia. **Heliyon**, v. 5, n. 7, p. e02037, 1 jul. 2019.

HENLEY, J. M.; WILKINSON, K. A. Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 17, n. 6, p. 337–350, 1 jun. 2016.

HERD, D. W.; ANDERSON, B. J.; HOLFORD, N. H. G. Modeling the norketamine metabolite in children and the implications for analgesia. **Paediatric anaesthesia**, v. 17, n. 9, p. 831–840, set. 2007.

HESS, E. M. et al. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. **Biochemical Pharmacology**, v. 197, p. 114892, 1 mar. 2022.

HIROTA, K.; HASHIMOTO, Y.; LAMBERT, D. G. Interaction of intravenous anesthetics with recombinant human M1-M3 muscarinic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. **Anesthesia and Analgesia**, v. 95, n. 6, p. 1607–1610, 1 dez. 2002.

HOLT, R. I. G.; DE GROOT, M.; GOLDEN, S. H. Diabetes and Depression. **Current Diabetes Reports 2014 14:6**, v. 14, n. 6, p. 1–9, 18 abr. 2014.

HOMAYOUN, H.; MOGHADDAM, B. NMDA Receptor Hypofunction Produces Opposite Effects on Prefrontal Cortex Interneurons and Pyramidal Neurons. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 43, p. 11496–11500, 24 out. 2007.

HONEY, G. D. et al. Ketamine Disrupts Frontal and Hippocampal Contribution to Encoding and Retrieval of Episodic Memory: An fMRI Study. **Cerebral Cortex**, v. 15, n. 6, p. 749–759, 1 jun. 2005.

HORACEK, J. et al. Subanesthetic dose of ketamine decreases prefrontal theta cordance in healthy volunteers: implications for antidepressant effect. **Psychological medicine**, v. 40, n. 9, p. 1443–1451, set. 2010.

HUDSON, M. R. et al. NMDA receptors on parvalbumin-positive interneurons and pyramidal neurons both contribute to MK-801 induced gamma oscillatory disturbances: Complex relationships with behaviour. **Neurobiology of disease**, v. 134, 1 fev. 2020.

HUSTVEIT, O.; MAURSET, A.; ØYE, I. Interaction of the Chiral Forms of Ketamine with Opioid, Phencyclidine,  $\sigma$  and Muscarinic Receptors. **Pharmacology & Toxicology**, v. 77, n. 6, p. 355–359, 1 dez. 1995.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. **Depressive disorders**. Disponível em: <<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

IRIFUNE, M.; SHIMIZU, T.; NOMOTO, M. Ketamine-induced hyperlocomotion associated with alteration of presynaptic components of dopamine neurons in the nucleus accumbens of mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 40, n. 2, p. 399–407, 1 out. 1991.

JAMES, S. L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789–1858, 10 nov. 2018.

JASO, B. A. et al. Therapeutic Modulation of Glutamate Receptors in Major Depressive Disorder. **Current Neuropharmacology**, v. 15, n. 1, p. 57, 25 mar. 2017.

JAVITT, D. C. Glutamatergic theories of schizophrenia. **The Israel journal of psychiatry and related sciences**, v. 47, n. 1, p. 4–16, 2010.

JERABEK, H. et al. Membrane-Mediated Effect on Ion Channels Induced by the Anesthetic Drug Ketamine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 23, p. 7990–7997, 16 jun. 2010.

JI, M. HUO et al. Overinhibition mediated by parvalbumin interneurons might contribute to depression-like behavior and working memory impairment induced by lipopolysaccharide challenge. **Behavioural Brain Research**, v. 383, p. 112509, 6 abr. 2020.

JIANG, N. et al. The antidepressant-like effects of the water extract of Panax ginseng and Polygala tenuifolia are mediated via the BDNF-TrkB signaling pathway and neurogenesis in the hippocampus. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 267, p. 113625, 1 mar. 2021.

JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. **A Study of HR071603(Ketamine Nasal Spray) in Healthy Subjects**. , 16 jun. 2022. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04108234>>. Acesso em: 16 jul. 2022

JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, L. et al. The Role of GluN2A and GluN2B Subunits on the Effects of NMDA Receptor Antagonists in Modeling Schizophrenia and Treating Refractory Depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, n. 11, p. 2673, 1 out. 2014.

JOHNSON, K. M.; JONES, S. M. Neuropharmacology of Phencyclidine: Basic Mechanisms and Therapeutic Potential. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pa.30.040190.003423>, v. 30, p. 707–750, 28 nov. 2003.

JOSEPH, T. T. et al. Ketamine Metabolite (2 R,6 R)-Hydroxynorketamine Interacts with  $\mu$  and  $\kappa$  Opioid Receptors. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 12, n. 9, p. 1487–1497, 5 maio 2021.

KAAR, S. J. et al. Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia: a meta-analysis of post-mortem studies. **Journal of Neural Transmission**, v. 126, n. 12, p. 1637–1651, 1 dez. 2019.

KAMP, J. et al. Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis. **British Journal of Anaesthesia**, v. 125, n. 5, p. 750–761, 1 nov. 2020.

KAPUR, S.; SEEMAN, P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptors—implications for models of schizophrenia. **Molecular Psychiatry**, v. 7, n. 8, p. 837–844, 1 set. 2002.

KAROLEWICZ, B. et al. Elevated levels of NR2A and PSD-95 in the lateral amygdala in depression. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)**, v. 12, n. 2, p. 143, mar. 2009.

KAUT, O. et al. Aberrant NMDA receptor DNA methylation detected by epigenome-wide analysis of hippocampus and prefrontal cortex in major depression. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience** 2015 265:4, v. 265, n. 4, p. 331–341, 9 jan. 2015.

KEILHOFF, G. et al. Repeated application of ketamine to rats induces changes in the hippocampal expression of parvalbumin, neuronal nitric oxide synthase and cFOS similar to those found in human schizophrenia. **Neuroscience**, v. 126, n. 3, p. 591–598, 1 jan. 2004.

KELLY, C. A.; FREEMAN, K. B.; SCHUMACHER, J. A. Treatment-Resistant Depression with Anhedonia: Integrating Clinical and Preclinical Approaches to Investigate Distinct Phenotypes. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, p. 104578, 14 fev. 2022.

KESSLER, R. C. The epidemiology of dual diagnosis. **Biological Psychiatry**, v. 56, n. 10, p. 730–737, 15 nov. 2004.

KITTELBERGER, K. et al. Comparison of the effects of acute and chronic administration of ketamine on hippocampal oscillations: Relevance for the NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. **Brain Structure and Function**, v. 217, n. 2, p. 395–409, abr. 2012.

KOHTALA, S. Ketamine—50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. **Pharmacological Reports** 2021 73:2, v. 73, n. 2, p. 323–345, 20 fev. 2021.

KOIKE, H.; CHAKI, S. Requirement of AMPA receptor stimulation for the sustained antidepressant activity of ketamine and LY341495 during the forced swim test in rats. **Behavioural brain research**, v. 271, p. 111–115, 1 set. 2014.

KOIKE, H.; IJIMA, M.; CHAKI, S. Involvement of AMPA receptor in both the rapid and sustained antidepressant-like effects of ketamine in animal models of depression. **Behavioural brain research**, v. 224, n. 1, p. 107–111, 10 out. 2011.

KOLAWOLE, I. K. Ketamine Hydrochloride: A Useful but Frequently Misused Drug. **Nigerian Journal of Surgical Research**, v. 3, n. 3, p. 118–125, 1 mar. 2001.

KORSHUNOVA, I. et al. A neuroligin-1-derived peptide stimulates phosphorylation of the NMDA receptor NR1 subunit and rescues MK-801-induced decrease in long-term potentiation and memory impairment. **Pharmacology research & perspectives**, v. 3, n. 2, p. 1–12, 1 mar. 2015.

KROIN, J. S. et al. Efficacy of the ketamine metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine in mice models of pain. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 44, n. 1, p. 111–117, 1 jan. 2019.

KRYSTAL, J. H. et al. Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans: Psychotomimetic, Perceptual, Cognitive, and Neuroendocrine Responses. **Archives of General Psychiatry**, v. 51, n. 3, p. 199–214, 1 mar. 1994.

KRZYSTANEK, M.; PAŁASZ, A. NMDA Receptor Model of Antipsychotic Drug-Induced Hypofrontality. **International Journal of Molecular Sciences** 2019, Vol. 20, Page 1442, v. 20, n. 6, p. 1442, 21 mar. 2019.

KURDI, M. S.; THEERTH, K. A.; DEVA, R. S. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. **Anesthesia, Essays and Researches**, v. 8, n. 3, p. 290, 2014.

LAHTI, A. C. et al. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 4, p. 455–467, 2001.

LAURIE, D. J.; SEEBURG, P. H. Ligand affinities at recombinant N-methyl-D-aspartate receptors depend on subunit composition. **European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology**, v. 268, n. 3, p. 335–345, 16 ago. 1994.

LE, T. T. et al. Ketamine for psychotic depression: An overview of the glutamatergic system and ketamine's mechanisms associated with antidepressant and psychotomimetic effects. **Psychiatry Research**, v. 306, p. 114231, 1 dez. 2021.

LEAL, G. C. et al. Intravenous esketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience** 2020 **271:3**, v. 271, n. 3, p. 577–582, 20 fev. 2020.

LEE, G.; ZHOU, Y. NMDAR Hypofunction Animal Models of Schizophrenia. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 12, p. 185, 31 jul. 2019.

LENZE, E. J. et al. Memantine for late-life depression and apathy after a disabling medical event: a 12-week, double-blind placebo-controlled pilot study. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 27, n. 9, p. 974, set. 2012.

LEPACK, A. E. et al. BDNF Release Is Required for the Behavioral Actions of Ketamine. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 1, p. 1–6, 1 jan. 2015.

LEPACK, A. E. et al. Fast-acting antidepressants rapidly stimulate ERK signaling and BDNF release in primary neuronal cultures. **Neuropharmacology**, v. 111, p. 242–252, 1 dez. 2016.

LEUNG, L. Y.; BAILLIE, T. A. Comparative pharmacology in the rat of ketamine and its two principal metabolites, norketamine and (Z)-6-hydroxynorketamine. **Journal of medicinal chemistry**, v. 29, n. 11, p. 2396–2399, 1986.

LI, M. et al. Cognitive dysfunction and epigenetic alterations of the BDNF gene are induced by social isolation during early adolescence. **Behavioural Brain Research**, v. 313, p. 177–183, 15 out. 2016.

LI, N. et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. **Science**, v. 329, n. 5994, p. 959–964, 20 ago. 2010.

LINDSLEY, C. et al. Progress Towards Validating the NMDA Receptor Hypofunction Hypothesis of Schizophrenia. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 8, p. 771–785, 6 maio 2006.

LIU, J.; JI, X. Q.; ZHU, X. Z. Comparison of psychic emergence reactions after (±)-ketamine and (+)-ketamine in mice. **Life Sciences**, v. 78, n. 16, p. 1839–1844, 13 mar. 2006.

LODGE, D.; MERCIER, M. S. Ketamine and phencyclidine: the good, the bad and the unexpected. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 17, p. 4254–4276, 1 set. 2015.

LORENZETTI, V. et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. **Journal of Affective Disorders**, v. 117, n. 1–2, p. 1–17, 1 set. 2009.

LUMSDEN, E. W. et al. Antidepressant-relevant concentrations of the ketamine metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine do not block NMDA receptor function. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 116, n. 11, p. 5160–5169, 2019.

MACKIN, D. M.; NELSON, B. D.; KLEIN, D. N. Reward processing and depression: Current findings and future directions. **The Neuroscience of Depression**, p. 425–433, 1 jan. 2021.

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, 15 fev. 2008.

MALHOTRA, A. K. et al. NMDA Receptor Function and Human Cognition: The Effects of Ketamine in Healthy Volunteers. **Neuropsychopharmacology** **1996** **14:5**, v. 14, n. 5, p. 301–307, 1 maio 1996.

MARCONI, A. et al. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. **Schizophrenia Bulletin**, v. 42, n. 5, p. 1262–1269, 1 set. 2016.

MARSDEN, W. N. Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression. **Medical Hypotheses**, v. 77, n. 4, p. 508–528, 1 out. 2011.

MARTINEZ, Z. A. et al. Effects of Sustained Phencyclidine Exposure on Sensorimotor Gating of Startle in Rats. **Neuropsychopharmacology** **1999** **21:1**, v. 21, n. 1, p. 28–39, jul. 1999.

MARTÍN-HERNÁNDEZ, D. et al. Modulation of Monoaminergic Systems by Antidepressants in the Frontal Cortex of Rats After Chronic Mild Stress Exposure. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 11, p. 7522–7533, 1 nov. 2019.

MATHEWS, D. C.; HENTER, I. D.; ZARATE, C. A. Targeting the Glutamatergic System to Treat Major Depressive Disorder: Rationale and Progress to Date. **Drugs**, v. 72, n. 10, p. 1313, 7 jul. 2012.

MCCUTCHEON, R. A.; ABI-DARGHAM, A.; HOWES, O. D. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. **Trends in Neurosciences**, v. 42, n. 3, p. 205–220, 1 mar. 2019.

MCINTYRE, R. S. et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. **The American journal of psychiatry**, v. 178, n. 5, p. 383–399, 1 maio 2021.

MCKINLEY, K.; PANAKOS, P.; YOUSEF, D. Characterization of ketamine usage in a large tertiary-care emergency department. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 47, p. 149–153, 1 set. 2021.

MCKINNON, M. C. et al. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. **Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN**, v. 34, n. 1, p. 41, 2009.

MICALLEF, J. et al. Effects of a subanaesthetic dose of ketamine on emotional and behavioral state in healthy subjects. **Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology**, v. 33, n. 3, p. 138–147, 2003.

MILLER, O. H. et al. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. **eLife**, v. 3, n. 3, p. 3581, 23 out. 2014.

MION, G.; VILLEVIEILLE, T. Ketamine Pharmacology: An Update ( Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings ). **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 19, n. 6, p. 370–380, 1 jun. 2013.

MOADDEL, R. et al. Sub-anesthetic concentrations of (R,S)-ketamine metabolites inhibit acetylcholine-evoked currents in  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. **European journal of pharmacology**, v. 698, n. 1–3, p. 228, 1 jan. 2013.

MOADDEL, R. et al. The distribution and clearance of (2S,6S)-hydroxynorketamine, an active ketamine metabolite, in Wistar rats. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 3, n. 4, p. 157, 1 ago. 2015.

MODAI, S.; SHOMRON, N. Molecular Risk Factors for Schizophrenia. **Trends in Molecular Medicine**, v. 22, n. 3, p. 242–253, 1 mar. 2016.

MOGHADDAM, B. Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex: comparison to hippocampus and basal ganglia. **Journal of neurochemistry**, v. 60, n. 5, p. 1650–1657, 1993.

MOGHADDAM, B. et al. Activation of Glutamatergic Neurotransmission by Ketamine: A Novel Step in the Pathway from NMDA Receptor Blockade to Dopaminergic and Cognitive Disruptions Associated with the Prefrontal Cortex. **The Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 8, p. 2921–2927, 15 abr. 1997.

MOONEY, S. J.; EL-SAYED, A. M. Stigma and the etiology of depression among the obese: An agent-based exploration. **Social Science & Medicine**, v. 148, p. 1–7, 1 jan. 2016.

MORALES, M.; SPEAR, L. P. The effects of an acute challenge with the NMDA receptor antagonists, MK-801, PEAQX, and ifenprodil, on social inhibition in adolescent and adult male rats. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 8, p. 1797–1807, 2014.

MORALES, M.; VARLINSKAYA, E. I.; SPEAR, L. P. Low doses of the NMDA receptor antagonists, MK-801, PEAQX, and ifenprodil, induces social facilitation in adolescent male rats. **Behavioural brain research**, v. 250, p. 18–22, 1 ago. 2013.

MORRIS, P. J. et al. Synthesis and N-Methyl-D-aspartate (NMDA) Receptor Activity of Ketamine Metabolites. **Organic letters**, v. 19, n. 17, p. 4572, 1 set. 2017.

MULLER, J. et al. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 6, n. 3, p. 185, jun. 2016.

MURRAY, J. D. et al. Linking Microcircuit Dysfunction to Cognitive Impairment: Effects of Disinhibition Associated with Schizophrenia in a Cortical Working Memory Model. **Cerebral Cortex (New York, NY)**, v. 24, n. 4, p. 859, 2014.

MURROUGH, J. W. et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. **The American journal of psychiatry**, v. 170, n. 10, p. 1134–1142, 1 out. 2013.

NAISMITH, S. L. et al. The neurobiology of depression in later-life: Clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. **Progress in Neurobiology**, v. 98, n. 1, p. 99–143, 1 jul. 2012.

NAKAO, S. et al. Inhibitory effect of propofol on ketamine-induced c-Fos expression in the rat posterior cingulate and retrosplenial cortices is mediated by GABA A receptor activation. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 47, n. 3, p. 284–290, 1 mar. 2003.

NAKAZAWA, K.; SAPKOTA, K. The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 205, p. 107426, 1 jan. 2020.

NAUGHTON, M. et al. A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. **Journal of affective disorders**, v. 156, p. 24–35, 2014.

NEILL, J. C. et al. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: Focus on NMDA receptor antagonism. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 128, n. 3, p. 419–432, 1 dez. 2010.

NEMETH, C. L. et al. Role of kappa-opioid receptors in the effects of salvinorin A and ketamine on attention in rats. **Psychopharmacology**, v. 210, n. 2, p. 263, 2010.

NEWCOMER, J. W. et al. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 2, p. 106–118, fev. 1999.

NG, L. H. L. et al. Ketamine and selective activation of parvalbumin interneurons inhibit stress-induced dendritic spine elimination. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 272, 1 dez. 2018.

NIBUYA, M.; NESTLER, E. J.; DUMAN, R. S. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 7, p. 2365–2372, 1 abr. 1996.

NICIU, M. J. et al. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 121, n. 8, p. 907, 8 dez. 2014.

NIH, N. I. OF M. H. **Schizophrenia**. Disponível em: <<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia>>. Acesso em: 6 jan. 2022.

NIKURA, R. et al. Latent inhibition in rats neonatally treated chronically with MK-801: differential effects on conditioned taste aversion and conditioned emotional response. **Behavioural brain research**, v. 283, p. 102–107, 5 abr. 2015.

NIKIFORUK, A. et al. Effects of the Selective 5-HT7 Receptor Antagonist SB-269970 and Amisulpride on Ketamine-Induced Schizophrenia-like Deficits in Rats. **PLOS ONE**, v. 8, n. 6, p. e66695, 11 jun. 2013.

NISHIMURA, M. et al. Ketamine Inhibits Monoamine Transporters Expressed in Human Embryonic Kidney 293 Cells. **Anesthesiology**, v. 88, n. 3, p. 768–774, 1 mar. 1998a.

NIU, J. One-Time Treatment of Ketamine Alleviate Fear Memory and Spatial Cognition Deficits in PTSD Rat Models via BDNF Signaling and Post-Synaptic Density 95 of Hippocampus and Amygdala. **International Journal of Psychophysiology**, v. 168, p. S27, 1 out. 2021.

NOPPERS, I. et al. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 11, n. 14, p. 2417–2429, out. 2010.

NOPPERS, I. et al. Effect of Rifampicin on S-ketamine and S-norketamine Plasma Concentrations in Healthy Volunteers after Intravenous S-ketamine Administration. **Anesthesiology**, v. 114, n. 6, p. 1435, 2011.

NOSYREVA, E. et al. Acute Suppression of Spontaneous Neurotransmission Drives Synaptic Potentiation. **The Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 16, p. 6990, 4 abr. 2013.

NOWACKA, A.; BORCZYK, M. Ketamine applications beyond anesthesia – A literature review. **European Journal of Pharmacology**, v. 860, p. 172547, 5 out. 2019.

NOZARI, M. et al. Sex-specific restoration of MK-801-induced sensorimotor gating deficit by environmental enrichment. **Neuroscience**, v. 299, p. 28–34, 3 jul. 2015.

OADES, R. D.; HALLIDAY, G. M. Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. **Brain Research Reviews**, v. 12, n. 2, p. 117–165, 1 maio 1987.

OLNEY, J. W.; FARBER, N. B. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. **Archives of general psychiatry**, v. 52, n. 12, p. 998–1007, 1995.

OLNEY, J. W.; NEWCOMER, J. W.; FARBER, N. B. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. **Journal of Psychiatric Research**, v. 33, n. 6, p. 523–533, nov. 1999.

ORZELSKA-GÓRKA, J. et al. Monoaminergic system is implicated in the antidepressant-like effect of hyperoside and protocatechuic acid isolated from *Impatiens glandulifera* Royle in mice. **Neurochemistry International**, v. 128, p. 206–214, 1 set. 2019.

OUAKININ, S. R. S.; BARREIRA, D. P.; GOIS, C. J. Depression and Obesity: Integrating the Role of Stress, Neuroendocrine Dysfunction and Inflammatory Pathways. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, p. 431, 31 jul. 2018.

PACHECO, D. D. F.; ROMERO, T. R. L.; DUARTE, I. D. G. Central antinociception induced by ketamine is mediated by endogenous opioids and  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptors. **Brain Research**, v. 1562, p. 69–75, 8 maio 2014.

PAFUNDO, D. E. et al. Presynaptic Effects of N-Methyl-D-Aspartate Receptors Enhance Parvalbumin Cell-Mediated Inhibition of Pyramidal Cells in Mouse Prefrontal Cortex. **Biological Psychiatry**, v. 84, n. 6, p. 460–470, 15 set. 2018.

PAGE, C. E. et al. Prefrontal parvalbumin cells are sensitive to stress and mediate anxiety-related behaviors in female mice. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.

PAI, A.; HEINING, M. Ketamine. **Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain**, v. 7, n. 2, p. 59–63, 1 abr. 2007.

PAKSARIAN, D. et al. Childhood Residential Mobility, Schizophrenia, and Bipolar Disorder: A Population-based Study in Denmark. **Schizophrenia Bulletin**, v. 41, n. 2, p. 346–354, 1 mar. 2015.

PAOLETTI, P.; BELLONE, C.; ZHOU, Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 14, n. 6, p. 383–400, 1 jan. 2013.

PASSIE, T. et al. Comparative effects of (S)-ketamine and racemic (R/S)-ketamine on psychopathology, state of consciousness and neurocognitive performance in healthy volunteers. **European Neuropsychopharmacology**, v. 44, p. 92–104, 1 mar. 2021.

PAUL, R. K. et al. (R,S)-Ketamine metabolites (R,S)-norketamine and (2S,6S)-hydroxynorketamine increase the mammalian target of rapamycin (mTOR) function. **Anesthesiology**, v. 121, n. 1, p. 149, 2014.

PERLMAN, G.; TANTI, A.; MECHAWAR, N. Parvalbumin interneuron alterations in stress-related mood disorders: A systematic review. **Neurobiology of Stress**, v. 15, p. 100380, 1 nov. 2021.

PETERSEN, R. C.; STILLMAN, R. C. **Phencyclidine (PCP) Abuse: An Appraisal** **EditorsPublic Health Service Alcohol**. [s.l: s.n.].

PHILLIPS, J. L. et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. **The American journal of psychiatry**, v. 176, n. 5, p. 401–409, 1 maio 2019.

PHILLIPS, J. L. et al. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 4, p. 606–612, 1 mar. 2020.

PINTSUK, J. et al. Alterations in ventral and dorsal striatal allosteric A2AR-D2R receptor-receptor interactions after amphetamine challenge: Relevance for schizophrenia. **Life Sciences**, v. 167, p. 92–97, 15 dez. 2016.

PITSIKAS, N.; BOULTADAKIS, A.; SAKELLARIDIS, N. Effects of sub-anesthetic doses of ketamine on rats' spatial and non-spatial recognition memory. **Neuroscience**, v. 154, n. 2, p. 454–460, 23 jun. 2008.

PITTINGER, C.; SANACORA, G.; KRYSTAL, J. The NMDA Receptor as a Therapeutic Target in Major Depressive Disorder. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, v. 6, n. 2, p. 101–115, 18 abr. 2008.

POON, T. et al. Upper gastrointestinal problems in inhalational ketamine abusers. **Journal of digestive diseases**, v. 11, n. 2, p. 106–110, abr. 2010.

POZZI, L. et al. Mice Lacking NMDA Receptors in Parvalbumin Neurons Display Normal Depression-Related Behavior and Response to Antidepressant Action of NMDAR Antagonists. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, 16 jan. 2014.

PRICE, J. L.; DREVETS, W. C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 16, n. 1, p. 61–71, 1 jan. 2012.

RAJAGOPAL, L.; SONI, D.; MELTZER, H. Y. Neurosteroid pregnenolone sulfate, alone, and as augmentation of lurasidone or tandospirone, rescues phencyclidine-induced deficits in cognitive function and social interaction. **Behavioural brain research**, v. 350, p. 31–43, 17 set. 2018.

REICH, D. L.; SILVAY, G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. **Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie**, v. 36, n. 2, p. 186–197, mar. 1989.

REN, Z. et al. Bidirectional homeostatic regulation of a depression-related brain state by GABAergic deficits and ketamine treatment. **Biological psychiatry**, v. 80, n. 6, p. 457, 9 set. 2016.

ROBINSON, A. J.; THAKKAR, K. N.; DIWADKAR, V. A. Cognition and Reward Circuits in Schizophrenia: Synergistic, Not Separate. **Biological Psychiatry**, v. 87, n. 3, p. 204–214, 1 fev. 2020.

- ROBSON, M. J. et al. Evaluation of sigma ( $\sigma$ ) receptors in the antidepressant-like effects of ketamine in vitro and in vivo. **European Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 4, p. 308–317, 1 abr. 2012.
- RODERMUND, P.; WESTENDORFF, S.; NIEDER, A. Blockage of NMDA- and GABA(A) Receptors Improves Working Memory Selectivity of Primate Prefrontal Neurons. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 40, n. 7, p. 1527–1537, 12 fev. 2020.
- ROGERS, R. et al. An Investigation to Dissociate the Analgesic and Anesthetic Properties of Ketamine Using Functional Magnetic Resonance Imaging. **Anesthesiology**, v. 100, n. 2, p. 292–301, 1 fev. 2004.
- ROTH, B. L. et al. The Ketamine Analogue Methoxetamine and 3- and 4-Methoxy Analogues of Phencyclidine Are High Affinity and Selective Ligands for the Glutamate NMDA Receptor. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. 59334, 19 mar. 2013.
- ROWLAND, L. M. Subanesthetic ketamine: how it alters physiology and behavior in humans. **Aviation, space, and environmental medicine**, v. 76, n. 7 Suppl, p. C52-8, jul. 2005.
- RUSH, A. J. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. **The American journal of psychiatry**, v. 163, n. 11, p. 1905–1917, 2006.
- SAIZ, J.; DE LA VEGA, D.; SÁNCHEZ, P. Bases Neurobiológicas da Esquizofrenia. **Clínica y Salud**, v. 21, n. 3, p. 235–254, 2010.
- SALAŁAT, K. et al. Antidepressant-like effects of ketamine, norketamine and dehydronorketamine in forced swim test: Role of activity at NMDA receptor. **Neuropharmacology**, v. 99, p. 301–307, 22 ago. 2015.
- SALETTI, P. G. et al. Sensorimotor gating impairments induced by MK-801 treatment may be reduced by tolerance effect and by familiarization in monkeys. **Frontiers in pharmacology**, v. 6, n. SEP, 2015.
- SAMS-DODD, F. Phencyclidine in the social interaction test: An animal model of schizophrenia with face and predictive validity. **Reviews in the Neurosciences**, v. 10, n. 1, p. 59–90, 1999.
- SCHOLFIELD, C. N. Potentiation of inhibition by general anaesthetics in neurones of the olfactory cortex in vitro. **Pflugers Archiv : European journal of physiology**, v. 383, n. 3, p. 249–255, fev. 1980.
- SCHWERTNER, A. et al. S-Ketamine's Effect Changes the Cortical Electrophysiological Activity Related to Semantic Affective Dimension of Pain: A Placebo- Controlled Study in Healthy Male Individuals. **Frontiers in Neuroscience**, v. 0, n. SEP, p. 959, 1 set. 2019.
- SDRALES, L.; MILLER, R. **Miller - Anestesia Perguntas e Respostas**. 3. ed. São Paulo: Elsevier Editora, 2019.
- SEILLIER, A.; GIUFFRIDA, A. Evaluation of NMDA receptor models of schizophrenia: divergences in the behavioral effects of sub-chronic PCP and MK-801. **Behavioural brain research**, v. 204, n. 2, p. 410–415, 7 dez. 2009.
- SEO, M. K. et al. Early life stress increases stress vulnerability through BDNF gene epigenetic changes in the rat hippocampus. **Neuropharmacology**, v. 105, p. 388–397, 1 jun. 2016.
- SERVONNET, A. et al. Dopaminergic mechanisms underlying the expression of antipsychotic-induced dopamine supersensitivity in rats. **Neuropharmacology**, v. 197, p. 108747, 1 out. 2021.
- SHAHZAD, S. et al. Dizocilpine induced psychosis-like behavior in rats: A possible animal model with full spectrum of schizophrenia. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 30, n. 6(Supplementary), p. 2423–2427, 1 nov. 2017.

SHARMA, R.; SAHOTA, P.; THAKKAR, M. M. Short-term sleep deprivation immediately after contextual conditioning inhibits BDNF signaling and disrupts memory consolidation in predator odor trauma mice model of PTSD. **Brain Research**, v. 1750, p. 147155, 1 jan. 2021.

SHEPARD, R.; PAGE, C. E.; COUTELLIER, L. Sensitivity of the prefrontal GABAergic system to chronic stress in male and female mice: Relevance for sex differences in stress-related disorders. **Neuroscience**, v. 332, p. 1–12, 22 set. 2016.

SHLAMOVITZ, G. Z.; HAWTHORNE, T. Intravenous Ketamine in a Dissociating Dose as a Temporizing Measure to Avoid Mechanical Ventilation in Adult Patient with Severe Asthma Exacerbation. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 41, n. 5, p. 492–494, 1 nov. 2011.

SIGTERMANS, M. et al. An observational study on the effect of S(+)-ketamine on chronic pain versus experimental acute pain in Complex Regional Pain Syndrome type 1 patients. **European Journal of Pain**, v. 14, n. 3, p. 302–307, 1 mar. 2010.

SIGVARD, A. K. et al. Dopaminergic Activity in Antipsychotic-Naïve Patients Assessed With Positron Emission Tomography Before and After Partial Dopamine D2 Receptor Agonist Treatment: Association With Psychotic Symptoms and Treatment Response. **Biological Psychiatry**, v. 91, n. 2, p. 236–245, 15 jan. 2022.

SINGH, N. S. et al. Nicotinic acetylcholine receptor antagonists alter the function and expression of serine racemase in PC-12 and 1321N1 cells. **Cellular signalling**, v. 25, n. 12, p. 2634–2645, dez. 2013.

SINGH, N. S. et al. What is hydroxynorketamine and what can it bring to neurotherapeutics? **Expert review of neurotherapeutics**, v. 14, n. 11, p. 1239, 1 nov. 2014.

SKOLNICK, P. et al. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: Implications for the pharmacotherapy of depression. **Pharmacopsychiatry**, v. 29, n. 1, p. 23–26, 1996.

SLEIGH, J. et al. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. **Trends in Anaesthesia and Critical Care**, v. 4, n. 2–3, p. 76–81, 1 jun. 2014.

SMITH, D. J. et al. Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. **Neuropharmacology**, v. 26, n. 9, p. 1253–1260, 1987.

SOHROFOROUZANI, A. M. et al. Effect of forced treadmill exercise on stimulation of BDNF expression, depression symptoms, tactile memory and working memory in LPS-treated rats. **Behavioural Brain Research**, v. 418, p. 113645, 10 fev. 2022.

SOKOLENKO, E.; NITHIANANTHARAJAH, J.; JONES, N. C. MK-801 impairs working memory on the Trial-Unique Nonmatch-to-Location test in mice, but this is not exclusively mediated by NMDA receptors on PV+ interneurons or forebrain pyramidal cells. **Neuropharmacology**, v. 171, 1 jul. 2020.

SONG, J. W. et al. Effect of ketamine as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia, in patients at high risk of postoperative nausea and vomiting undergoing lumbar spinal surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 111, n. 4, p. 630–635, 1 out. 2013.

SPRENGER, T. et al. Imaging pain modulation by subanesthetic S-(+)-ketamine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 103, n. 3, p. 729–737, set. 2006.

STAHL. **Psicofarmacologia - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas**. 4. ed. [s.l.] Grupo GEN, 2014.

STAHL, S. **Fundamentos de Psicofarmacologia de Stahl: Guia de Prescrição**. Porto Alegre: Grupo A, 2017.

STAHL, S. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. **CNS Spectrums**, v. 23, n. 3, p. 187–191, 1 jun. 2018.

STEINBUSCH, H. W. M. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat—Cell bodies and terminals. **Neuroscience**, v. 6, n. 4, p. 557–618, 1 abr. 1981.

STONE, J. M. et al. Ketamine effects on brain GABA and glutamate levels with 1H-MRS: relationship to ketamine-induced psychopathology. **Molecular psychiatry**, v. 17, n. 7, p. 664–665, jul. 2012.

STOWKOWY, J.; ADDINGTON, J. Maladaptive schemas as a mediator between social defeat and positive symptoms in young people at clinical high risk for psychosis. **Early Intervention in Psychiatry**, v. 6, n. 1, p. 87–90, 1 fev. 2012.

SUZUKI, K. et al. Effects of a ketamine metabolite on synaptic NMDAR function. **Nature**, v. 546, n. 7659, p. E1–E3, 21 jun. 2017.

SZLACHTA, M. et al. Effect of clozapine on ketamine-induced deficits in attentional set shift task in mice. **Psychopharmacology**, v. 234, n. 14, p. 2103–2112, 1 jul. 2017.

TAKAHASHI, Y. et al. Etiological pathways of depressive and anxiety symptoms linked to personality traits: A genetically-informative longitudinal study. **Journal of Affective Disorders**, v. 291, p. 261–269, 1 ago. 2021.

TAN, P. et al. Hippocampal NR6A1 impairs CREB-BDNF signaling and leads to the development of depression-like behaviors in mice. **Neuropharmacology**, v. 209, p. 108990, 15 maio 2022.

TARLAND, E.; BROSDA, J. Male rats treated with subchronic PCP show intact olfaction and enhanced interest for a social odour in the olfactory habituation/dishabituation test. **Behavioural brain research**, v. 345, p. 13–20, 1 jun. 2018.

TARRÉS-GATIUS, M. et al. Discrimination of motor and sensorimotor effects of phencyclidine and MK-801: Involvement of GluN2C-containing NMDA receptors in psychosis-like models. **Neuropharmacology**, v. 213, p. 109079, ago. 2022.

TRAVERSO, L. M.; RUIZ, G.; DE LA CASA, L. G. Effect of the NMDA antagonist MK-801 on latent inhibition of fear conditioning. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 102, n. 4, p. 488–494, out. 2012.

TURNER, C. P. et al. Strategies to defeat ketamine-induced neonatal brain injury. **Neuroscience**, v. 210, p. 384–392, 17 maio 2012.

UTTIL, L. et al. Chronic MK-801 Application in Adolescence and Early Adulthood: A Spatial Working Memory Deficit in Adult Long-Evans Rats But No Changes in the Hippocampal NMDA Receptor Subunits. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, n. FEB, 12 fev. 2018.

VAIDYA, V. A. et al. 5-HT<sub>2A</sub> Receptor-Mediated Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA in the Hippocampus and the Neocortex. **Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 8, p. 2785–2795, 15 abr. 1997.

VANDENBERG, R. J.; RYAN, R. M. Mechanisms of glutamate transport. **Physiological reviews**, v. 93, n. 4, p. 1621–1657, 1 out. 2013.

VARESE, F. et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. **Schizophrenia bulletin**, v. 38, n. 4, p. 661–671, jun. 2012.

VERMA, A.; MOGHADDAM, B. NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. **Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 1, p. 373–379, 1 jan. 1996.

VOCE, A. et al. The relationship between illicit amphetamine use and psychiatric symptom profiles in schizophrenia and affective psychoses. **Psychiatry Research**, v. 265, p. 19–24, 1 jul. 2018.

WALKER, A. K. et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 9, p. 1609–1616, ago. 2013.

WEINSTEIN, J. J. et al. Pathway-specific dopamine abnormalities in schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 81, n. 1, p. 31, 1 jan. 2017.

WHITE, P. et al. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. *Studies in volunteers. British journal of anaesthesia*, v. 57, n. 2, p. 197–203, 1985.

WHO. **Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates** World Health Organization. Geneva: [s.n.]. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHOMSD?sequence=1>>. Acesso em: 10 mar. 2022.

WHO, W. H. O. **Esquizofrenia**. Disponível em: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>>. Acesso em: 19 abr. 2021.

WHO, W. H. O. **Classificação Internacional de Doenças CID-11**.

WHO, W. H. O. **Depresión**. Disponível em: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 28 jan. 2022b.

WOLF, R. et al. Acute or subchronic clozapine treatment does not ameliorate prepulse inhibition (PPI) deficits in CPB-K mice with low levels of hippocampal NMDA receptor density. *Psychopharmacology*, v. 194, n. 1, p. 93–102, set. 2007.

WONG, E. H. F.; KNIGHT, A. R.; WOODRUFF, G. N. [3H]MK-801 Labels a Site on the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Channel Complex in Rat Brain Membranes. *Journal of Neurochemistry*, v. 50, n. 1, p. 274–281, 1 jan. 1988.

YAKHKESHI, R. et al. Effect of treadmill exercise on serum corticosterone, serum and hippocampal BDNF, hippocampal apoptosis and anxiety behavior in an ovariectomized rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Physiology & Behavior*, v. 243, p. 113629, 1 jan. 2022.

YAMAKURA, T.; CHAVEZ-NORIEGA, L. E.; HARRIS, R. A. Subunit-dependent Inhibition of Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors and Other Ligand-gated Ion Channels by Dissociative Anesthetics Ketamine and Dizocilpine. *Anesthesiology*, v. 92, n. 4, p. 1144–1153, 1 abr. 2000.

YANAGIHARA, Y. et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, v. 24, n. 1, p. 37–43, 1 jan. 2003.

YANG, C. et al. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Translational Psychiatry*, v. 5, n. 9, p. e632, 1 set. 2015.

ZANOS, P. et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, v. 533, n. 7604, p. 481–486, 4 maio 2016.

ZANOS, P. et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, v. 70, n. 3, p. 621–660, 1 jul. 2018.

ZANOS, P.; GOULD, T. D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry* 2018 23:4, v. 23, n. 4, p. 801–811, 13 mar. 2018.

ZARATE, 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.

ZARATE, C. A. et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biological psychiatry*, v. 71, n. 11, p. 939–946, 1 jun. 2012.

ZHANG, B. et al. Ketamine activated glutamatergic neurotransmission by GABAergic disinhibition in the medial prefrontal cortex. *Neuropharmacology*, p. 108382, 2 nov. 2020.

ZHANG, C. et al. A study of N-methyl-D-aspartate receptor gene (GRIN2B) variants as predictors of treatment-resistant major depression. *Psychopharmacology* 2013 231:4, v. 231, n. 4, p. 685–693, 11 out. 2013.

ZHANG, J. C.; LI, S. X.; HASHIMOTO, K. R. (–)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 116, p. 137–141, 1 jan. 2014.

ZHANG, K. et al. Essential roles of AMPA receptor GluA1 phosphorylation and presynaptic HCN channels in fast-acting antidepressant responses of ketamine. **Science Signaling**, v. 9, n. 458, 13 dez. 2016.

ZHAO, C.; SUN, T.; LI, M. Neural basis of the potentiated inhibition of repeated haloperidol and clozapine treatment on the phencyclidine-induced hyperlocomotion. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 38, n. 2, p. 175–182, 7 ago. 2012.

ZHOU, W. et al. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 29, n. 7, p. 419–423, 2014.