Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Impacto da analgesia neuraxial e do uso de cetamina/escetamina na depressão pós-parto

Impact of neuraxial analgesia and the use of ketamine/esketamine on postpartum depression

Impacto de la analgesia neuraxial y del uso de ketamina/escetamina en la depresión posparto

Livea Maria Medeiros Alves[1], Andressa Lucena de Oliveira[2], Millena Arruda Pereira Vieira[3], Julian de Assis Almeida[3], Isabella Alves Nunes[3], João Manoel Vilas Boas Sales de Santana[3], Rayssa da Costa Nóbrega[3], Edicley Ferreira de Farias Lima[3], Rafaela Maia de Oliveira Moraes[3], Elielson Felix Gonçalves[3].

RESUMO

Objetivo: Analisar o impacto da analgesia neuraxial e da administração perioperatória de cetamina ou escetamina na incidência e na gravidade da DPP. **Métodos:** Trata-se de revisão integrativa, realizada nas bases PubMed/MEDLINE e BVS, incluindo ensaios clínicos e revisões sistemáticas publicados entre 2020 e 2025, nos idiomas português e inglês. A amostra final totalizou 11 estudos. **Resultados:** A escetamina demonstrou eficácia superior à cetamina racêmica, reduzindo o risco de DPP em 57% a curto prazo. Seus mecanismos envolvem antagonismo NMDA, aumento do BDNF e ação anti-inflamatória. Já a analgesia neuraxial apresentou resultados heterogêneos, sem proteção universal, mas com benefícios observados em nulíparas e populações asiáticas. **Considerações finais:** A escetamina é promissora na profilaxia de curto prazo, enquanto a analgesia neuraxial não deve ser utilizada isoladamente para prevenção da DPP.

Palavras-chave: Depressão pós-parto, Anestesia obstétrica, Cetamina, Escetamina.

ABSTRACT

Objective: To analyze the impact of neuraxial analgesia and perioperative administration of ketamine or esketamine on the incidence and severity of PPD. **Methods:** This is an integrative review conducted in the PubMed/MEDLINE and BVS databases, including clinical trials and systematic reviews published between 2020 and 2025 in Portuguese and English. The final sample comprised 11 studies. **Results:** Esketamine demonstrated superior efficacy compared to racemic ketamine, reducing the risk of PPD by 57% in the short term. Its mechanisms involve NMDA antagonism, increased BDNF expression, and anti-inflammatory effects. Neuraxial analgesia showed heterogeneous results, without universal protection, but with benefits observed in nulliparous women and Asian populations. **Final considerations:** Esketamine appears promising for short-term prophylaxis, whereas neuraxial analgesia should not be used as an isolated strategy for PPD prevention.

Keywords: Postpartum depression, Obstetric anesthesia, Ketamine, Esketamine.

[1] Secretaria Estadual de Saúde da Paraíba (SES-PB), João Pessoa – PB.
[2] Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa – PB.
[3] Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa – PB.

SUBMETIDO EM: 5/2026 | **ACEITO EM: 6/2026** | **PUBLICADO EM: 7/2026**

RESUMEN

Objetivo: Analizar el impacto de la analgesia neuraxial y la administración perioperatoria de ketamina o esketamina en la incidencia y gravedad de la DPP. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora realizada en las bases de datos PubMed/MEDLINE y BVS, incluyendo ensayos clínicos y revisiones sistemáticas publicados entre 2020 y 2025 en portugués e inglés. La muestra final incluyó 11 estudios. **Resultados:** La esketamina demostró mayor eficacia que la ketamina racémica, reduciendo el riesgo de DPP en un 57% a corto plazo. Sus mecanismos incluyen antagonismo NMDA, aumento del BDNF y efectos antiinflamatorios. La analgesia neuraxial presentó resultados heterogéneos, sin protección universal, aunque con beneficios en nulíparas y poblaciones asiáticas. **Consideraciones finales:** La esketamina se muestra prometedora como profilaxis a corto plazo, mientras que la analgesia neuraxial no debe utilizarse como estrategia aislada para la prevención de la DPP.

Palabras clave: Depresión posparto, Anestesia obstétrica, Ketamina, Esketamina.

INTRODUÇÃO

A depressão pós-parto (DPP) é um transtorno psiquiátrico grave que acomete mulheres no período puerperal, caracterizando-se por humor deprimido persistente, anedonia, alterações do apetite e do sono, fadiga intensa, sentimentos desproporcionais de culpa ou inutilidade e, nos casos mais graves, ideação suicida com risco potencial para a mãe e o recém-nascido (DU X, et al., 2025; PAYNE JL e MAGUIRE J, 2019). Sua etiologia é multifatorial, envolvendo a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e alterações na sinalização dos neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato, além de fatores psicossociais (e.g. histórico prévio de depressão, ansiedade, suporte social insuficiente) (PAYNE JL e MAGUIRE J, 2019).

Uma meta-análise recente, abrangendo 565 estudos conduzidos em 80 países, estimou prevalência global de 17,22%, com variações regionais influenciadas por fatores socioculturais, econômicos e pelos instrumentos de rastreamento utilizados (DU X, et al., 2025). Considerando-se a ocorrência de aproximadamente 140 milhões de nascimentos por ano no mundo, projeta-se que cerca de 24 milhões de mulheres possam apresentar sintomas depressivos no período pós-natal (DU X, et al., 2022; DU X, et al., 2025).

A DPP não tratada produz efeitos que ultrapassam o sofrimento materno imediato, incluindo prejuízos no vínculo mãe-bebê, dificuldades no aleitamento materno, atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor infantil e maior risco de transtornos psiquiátricos ao longo da infância e adolescência (PAYNE JL e MAGUIRE J, 2019). O transtorno apresenta amplo espectro clínico, desde quadros subsindrômicos até manifestações graves (CUNNINGHAM FG, et al., 2025). Em um estudo recente avaliando o impacto do suporte social na saúde mental materna, Robinson R, et al. (2025) identificaram que, embora a maioria das puérperas apresentasse sintomas leves a moderados, cerca de 3% manifestaram depressão severa.

Nos Estados Unidos, registraram-se aumento de sete vezes na incidência ao longo das últimas duas décadas, fenômeno que pode ser associado ao aprimoramento das estratégias de rastreamento, mas também ao aumento da carga de estressores psicossociais contemporâneos (GUGLIELMINOTTI J e LI G, 2020). Cerca de 60% dos casos graves são identificados durante readmissões hospitalares não planejadas, ocorridas em média seis semanas após o parto, indicando período crítico para ações preventivas e de monitoramento (GUGLIELMINOTTI J, et al., 2023). Além disso, o suicídio representa aproximadamente 20% das mortes maternas no puerpério em países desenvolvidos, superando muitas causas obstétricas diretas, o que reforça seu caráter de condição potencialmente fatal (PAYNE JL e MAGUIRE J, 2019).

A interface entre práticas anestesiológicas perinatais e desfechos de saúde mental materna tem sido alvo de investigação nas últimas décadas (DU X, et al., 2025). Os anestesiologistas ocupam uma posição estratégica para identificar fatores de risco e implementar intervenções preventivas, dado que o controle inadequado da dor aguda no parto é um fator de risco independente para a DPP (DU X, et al., 2022). Além da analgesia, intervenções educativas lideradas por anestesiologistas também mostram promessa; Tong Y, et al. (2022) demonstraram que um curso de parto em clínica de anestesia obstétrica, combinado com analgesia epidural, associou-se a uma redução no risco de DPP em primíparas.

No entanto, a relação entre o alívio da dor via analgesia neuraxial e a prevenção da DPP permanece controversa na literatura (DU X, et al., 2022). Enquanto alguns estudos sugerem proteção, Riazanova O, et al. (2017) observaram que, embora a analgesia epidural tenha reduzido a intensidade da dor, ela não diminuiu a frequência de DPP na sexta semana e esteve associada a uma maior taxa de baby blues no pós-parto imediato (RIAZANOVA O, et al., 2017).

Determinados agentes anestésicos podem atuar diretamente em circuitos neurais envolvidos na fisiopatologia dos transtornos de humor, sobretudo por meio do antagonismo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e da modulação da neurotransmissão glutamatérgica (WANG X, et al., 2022). Entre esses agentes, a cetamina, utilizada há décadas em contexto perioperatório, tem sido investigada após a observação de seu rápido efeito antidepressivo em indivíduos com depressão maior refratária (ALIPOOR A, et al., 2021). Uma meta-análise recente confirmou que tanto a cetamina quanto a escetamina são eficazes na prevenção da DPP a curto prazo, embora exijam monitoramento de efeitos adversos (LI Y, et al., 2024). Contudo, a eficácia pode variar conforme o perfil da paciente; Wang X, et al. (2022), em um ensaio piloto, notaram que uma infusão única de cetamina não reduziu os escores de depressão em 48 horas em mulheres que já apresentavam sintomas depressivos pré-natais

Considerando a elevada prevalência de DPP em escala global e nacional, suas consequências deletérias duradouras para mãe e filho e a exposição virtualmente universal de parturientes a alguma forma de intervenção anestésica ou analgésica durante o período perinatal, este estudo teve como objetivo analisar o impacto da analgesia neuraxial e da administração perioperatória de cetamina ou escetamina na incidência e gravidade da DPP.

MÉTODOS

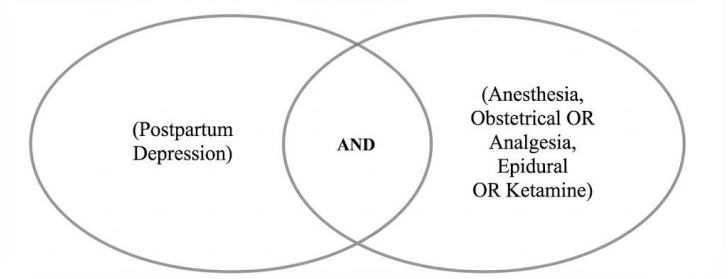
Tipo de pesquisa, bases de dados e estratégias de busca

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, estruturada conforme as recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A pesquisa partiu da questão norteadora: "Qual o impacto das diferentes técnicas anestésicas e adjuvantes utilizados no parto sobre o risco de desenvolvimento de DPP?", estruturada pelo acrônimo PICOTS:

- **População (P):** Puérperas submetidas a parto vaginal ou cesariana (eletiva ou de emergência).
- **Intervenção (I):** Uso de analgesia neuraxial (epidural/raquianestesia) ou administração perioperatória de adjuvantes (especificamente cetamina ou escetamina).
- **Comparação (C):** parâmetro não empregado.
- **Desfechos (O):** Incidência de DPP, variações nos escores de rastreamento (e.g. Escala de Edimburgo - EPDS) e sintomas depressivos no puerpério imediato e tardio.
- **Tempo (T):** O período de realização da pesquisa foi de janeiro a dezembro de 2025.
- ***Setting* (S):** Trata-se do desenho do estudo (revisão integrativa da literatura).

A busca foi realizada nas plataformas: PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A estratégia de busca utilizou os Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH): "Depressão Pós-Parto/Postpartum Depression", "Anestesia Obstétrica/Anesthesia, Obstetrical", "Analgesia Epidural/Analgesia, Epidural" e "Cetamina/Ketamine", combinados pelos operadores booleanos AND e OR (**Figura 1**).

Figura 1 - Estratégia de busca da pesquisa.



Fonte: Alves LM, et al., 2026.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios: (a) População: puérperas submetidas a parto vaginal ou cesariana, sem restrição de idade materna; (b) Intervenção: administração perioperatória de cetamina ou escetamina (em qualquer dose ou via) e/ou uso de analgesia neuraxial (epidural, raquianestesia ou combinada) para o trabalho de parto; (c) Desfechos: avaliação da incidência de DPP, sintomatologia depressiva ou variações nos escores de rastreamento (especificamente a EPDS); (d) Delineamento: ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises; (e) Idioma: português e inglês; (f) Período: publicações entre 2020 e 2025; (g) Disponibilidade: texto completo acessível.

Foram excluídos estudos com: (a) estudos em modelos animais ou in vitro; (b) foco exclusivo em analgesia/dor sem avaliação de desfechos de saúde mental ou humor no puerpério; (c) editoriais, cartas ao editor, protocolos de estudo sem resultados, resumos de congressos e relatos de caso isolados; (d) artigos indexados em mais de uma base de dados.

Análise dos dados

Para a análise dos dados, as informações extraídas dos artigos selecionados foram organizadas em quadros sintéticos contendo: autor/ano, objetivo, metodologia, limitações e principais conclusões. A discussão dos resultados foi estruturada em dois eixos temáticos: (1) escetamina e cetamina na prevenção da DPP; e (2) Analgesia Neuraxial e DPP.

RESULTADOS

Características bibliométricas dos estudos

Os onze estudos incluídos nesta revisão foram publicados no intervalo entre 2020 e 2025, apresentando uma maior concentração nos anos de 2020 e 2024 (n = 3 cada), seguidos por 2025 (n = 2), com um estudo publicado em cada um dos anos de 2021, 2022 e 2023. Foram identificados nove periódicos distintos, sendo que o JAMA Network Open e o Journal of Affective Disorders publicaram dois artigos cada, enquanto os demais (BMC Anesthesiology, BMC Pregnancy and Childbirth, BMC Women's Health, Medicine, Journal of Medicine and Life, International Journal of Obstetric Anesthesia e Journal of Clinical Anesthesia) contribuíram com um estudo cada. No que tange às palavras-chave, termos relacionados à "Postpartum depression" (incluindo variações como "Depression", "Maternal mental health" e "PPD") apresentaram maior predominância (n = 8) , seguidos por termos referentes à analgesia e anestesia (agrupando "Labor analgesia", "Epidural", "Neuraxial labor analgesia" e "General anesthesia") (n = 5) e aos fármacos "Ketamine" e "Esketamine" (n = 4) ; termos metodológicos como "Meta-analysis" e "Systematic review" também foram frequentes (n = 4) , sendo que três estudos não apresentaram descritores explícitos no corpo do texto.

Principais informações dos estudos

Em continuidade, foi realizada uma síntese dos objetivos, do tipo de delineamento metodológico adotado, das limitações reportadas e das principais conclusões relacionadas às intervenções anestésicas e analgésicas na prevenção da depressão pós-parto (**Quadro 1**).

Entre os onze estudos incluídos, observou-se quatro ECR (REN L, et al., 2025; CHEN Y, et al., 2024; WANG W, et al., 2024; ALIPOOR M, et al., 2021) e sete estudos de revisão, compreendendo revisões sistemáticas e meta-análises (DARWISH MY, et al., 2025; LI S, et al., 2024; LI B, TANG X, WANG T, 2023; WANG J, et al., 2022; ORBACH-ZINGER S, et al., 2020; ALMEIDA M, et al., 2020; KOUNTANIS J, et al., 2020). As limitações envolveram a heterogeneidade metodológica nas revisões, a predominância de estudos observacionais nas meta-análises sobre analgesia de parto, a condução de ECR em centro único com amostras restritas e a variação nos critérios de diagnóstico e tempos de acompanhamento, o que dificultou a avaliação de efeitos em longo prazo.

Em termos de conclusões, a administração de escetamina e cetamina indicou redução na incidência de DPP, notadamente nas primeiras semanas após o parto, apesar da ocorrência de efeitos adversos transitórios como tontura e alterações sensoriais. Já a relação entre analgesia neuraxial de parto e a prevenção da DPP apresentou resultados mistos; a maioria das meta-análises não encontrou associação protetora em populações gerais, embora benefícios tenham sido observados em contextos específicos, como em regiões de alta prevalência do transtorno ou na avaliação de curto prazo.

Quadro 1 - Síntese dos estudos selecionados: objetivos, metodologia, limitações e principais conclusões.

Autores/ano	Objetivo	Método	Principais resultados
Ren L, et al. (2025)	Avaliar a eficácia clínica da administração intraoperatória de escetamina na prevenção da depressão pós-parto em mulheres submetidas a cesárea.	ECR	A incidência de DPP foi menor no grupo escetamina comparado ao controle em 6 semanas (10,4% vs 19,5%; RR 0,53); não houve diferença na incidência de DPP em 1 semana pós-parto; os escores da EPDS foram menores no grupo escetamina em 6 semanas; não houve redução nos escores de dor, mas houve menor frequência de administração de bolus na analgesia controlada pelo paciente; houve mais eventos adversos transitórios (tontura, sensação de sonho) no grupo escetamina ao final da cirurgia.
Darwish MY, et al. (2025)	Atualizar as evidências sobre a eficácia e segurança do uso de cetamina e escetamina na redução da incidência de DPP.	Revisão sistemática com meta-análise.	Cetamina e escetamina reduziram a incidência de DPP a curto prazo (RR=0,48) e longo prazo (RR=0,57); na análise de subgrupo, apenas a escetamina reduziu a incidência de DPP a longo prazo (RR=0,44); doses baixas (<0,5 mg/kg) foram tão eficazes quanto doses altas na redução da DPP; o grupo intervenção apresentou taxas maiores de tontura, visão turva, vômitos e alucinações.
Chen Y, et al. (2024)	Investigar a eficácia da administração perioperatória adjuvante de escetamina após cesarianas na prevenção da DPP.	ECR.	A prevalência de sintomas de depressão foi menor no grupo escetamina em comparação ao controle no 7º dia pós-parto (23,0% vs 35,3%; OR 0,55); o grupo escetamina apresentou menor alteração nos escores da EPDS no 7º dia; não houve diferenças na incidência de DPP ou nos escores da EPDS nos dias 14, 28 e 42; escores de dor ao movimento foram menores no grupo escetamina às 72 horas pós-operatórias.
Li S, et al. (2024)	Avaliar a eficácia da cetamina e da escetamina na depressão pós-parto (DPP) após parto cesáreo.	Revisão sistemática com meta-análise.	A cetamina/escetamina reduziu a incidência e os escores EPDS de DPP em 1 semana (RR 0,45) e 4 semanas (RR 0,54) pós-parto; altas doses e administração via analgesia venosa controlada pelo paciente (PCIA) mostraram redução da DPP; a escetamina isolada demonstrou redução da incidência de DPP; eventos adversos como tontura, diplopia, alucinação e cefaleia foram maiores no grupo intervenção.
Wang W, et al. (2024)	Avaliar o efeito da escetamina combinada com cloridrato de ropivacaína na ocorrência de DPP após analgesia de parto e explorar possíveis mecanismos.	ECR	A incidência de DPP foi menor no grupo escetamina em 1 semana (3,4% vs 17,2%) e 6 semanas (5,1% vs 20,7%) pós-parto; os escores de dor (VAS) foram menores no grupo escetamina aos 5, 10 e 20 minutos após analgesia; níveis de leptina foram maiores, e de norepinefrina e epinefrina foram menores no grupo escetamina 24h e 1 semana após o parto.
Li B, Tang X, Wang T (2023)	Explorar o efeito da analgesia de parto eficaz na DPP e avaliar a relação entre o uso de analgesia neuraxial durante o trabalho de parto e o risco de DPP.	Revisão sistemática com meta-análise.	A analgesia neuraxial foi associada a uma menor incidência de DPP a longo prazo (≥4 semanas) (RR 0,75; p=0,05); houve associação na redução da incidência de DPP na primeira semana pós-parto (RR 0,55; p=0,02); análise de subgrupo indicou que em populações asiáticas, quem recebeu analgesia neuraxial teve taxas menores de DPP.
Wang J, et al. (2022)	Conduzir uma meta-análise de todas as evidências disponíveis sobre a possível associação entre analgesia neuraxial de parto e o desenvolvimento de DPP.	Meta-análise.	No geral, a analgesia neuraxial não diminuiu o risco de DPP comparada ao controle (OR 0,84); ao estratificar pela prevalência de DPP, a analgesia reduziu o risco em regiões de alta prevalência (>14%) (OR 0,61), mas aumentou o risco em regiões de baixa prevalência (<14%) (OR 1,56); não houve diferença nos escores pós-parto da EPDS entre os grupos.
Alipoor M, et al. (2021)	Determinar o efeito da cetamina na prevenção da depressão pós-parto em mulheres submetidas a cesarianas.	ECR	Os escores de depressão foram menores no grupo intervenção em comparação ao controle duas semanas (11,82 vs 14,34) e quatro semanas (10,84 vs 13,09) após a cesárea; não houve diferença estatisticamente relevante nos escores de depressão antes da cesárea.
Orbach-Zinger S, et al. (2020)	Comparar a incidência de DPP, definida como escore EPDS ≥10, entre parturientes que usaram ou não analgesia neuraxial de parto.	Revisão sistemática.	De 11 estudos observacionais, apenas dois relataram chances menores de DPP associadas à analgesia neuraxial; nove estudos não encontraram associação estatística; não foi encontrada evidência convincente de associação entre analgesia neuraxial e redução da DPP.
Almeida M, et al. (2020)	Avaliar uma possível associação entre analgesia de parto ideal (epidural) e o desenvolvimento de depressão pós-parto.	Revisão sistemática com meta-análise.	O uso de analgesia epidural não demonstrou efeito na triagem positiva para depressão (OR 1,02; p=0,94); a heterogeneidade dos estudos foi alta (I^2 = 74%).
Kountanis J, et al. (2020)	Avaliar a associação da analgesia epidural de parto e o desenvolvimento de depressão pós-parto.	Meta-análise.	A OR agrupada não ajustada foi de 1,03 (IC 0,77-1,37), sugerindo que a analgesia epidural não está associada a risco reduzido de DPP; a analgesia epidural não conferiu proteção contra o desenvolvimento de DPP.

Fonte: Alves LM, et al., 2026.

DISCUSSÃO

A DPP é uma das complicações psiquiátricas mais prevalentes do período perinatal, afetando 10-20% das puérperas em todo o mundo. Estudos recentes sugerem que intervenções anestésicas durante o parto, especificamente escetamina/cetamina e analgesia neuroaxial, podem exercer efeitos preventivos através de diferentes mecanismos fisiopatológicos. As evidências relacionadas a eficácia, regimes de posologia e perfil de segurança dessas intervenções e as bases teóricas de seus mecanismos de ação, foram agrupadas nessa revisão.

Escetamina e cetamina na prevenção da DPP

Ren L, et al. (2025) conduziram um ensaio clínico com 308 parturientes submetidas a cesariana, administrando escetamina 0,25 mg/kg via intravenosa em infusão de 20 minutos imediatamente após a extração fetal. A intervenção resultou na redução da incidência de DPP na sexta semana de 19,5% no grupo controle para 10,4% no grupo escetamina (RR=0,53; IC95%: 0,30-0,93; P=0,02), representando uma diminuição de 47% no risco relativo do desfecho. A consistência do efeito profilático manteve-se na análise de sensibilidade, com eficácia estatística tanto para quadros depressivos leves (EPDS ≥ 9; RR=0,57) quanto graves (EPDS ≥ 12; RR=0,44). Cabe ressaltar, no entanto, a maior incidência de eventos adversos neuropsiquiátricos imediatos no grupo intervenção (42,2% vs 7,8%), especificamente tontura (18,2%) e sensação onírica (10,4%), descritos como transitórios e autolimitados.

Chen Y, et al. (2024) avaliaram 298 parturientes submetidas a cesariana eletiva sob um protocolo de duas fases: bolus intravenoso de 0,25 mg/kg de escetamina após extração fetal, seguido de infusão contínua de 50 mg via analgesia controlada pelo paciente (PCA) por 48 horas. A intervenção reduziu a prevalência de sintomas depressivos no sétimo dia pós-parto, registrando 23,0% no grupo escetamina versus 35,3% no controle (OR=0,55; IC95%: 0,33-0,91; P=0,02). O efeito protetor limitou-se ao puerpério imediato, sem diferenças estatísticas na incidência de DPP ou nos escores EPDS aos 14, 28 e 42 dias. A análise de subgrupo indicou que pacientes com escores EPDS basais baixos apresentaram maior redução dos sintomas no grupo controle, restringindo o benefício da intervenção farmacológica a populações com sintomatologia depressiva pré-natal ou alto risco basal.

Em paralelo aos estudos supracitados, Wang W, et al. (2024) conduziram um ensaio multicêntrico com 364 gestantes portadoras de depressão pré-natal (EPDS ≥ 10), submetidas à infusão intravenosa de escetamina 0,2 mg/kg durante 40 minutos. O protocolo reduziu a incidência de episódio depressivo maior aos 42 dias para 6,7% no grupo intervenção, comparado a 25,4% no grupo controle (RR=0,26; IC95%: 0,14-0,48; P<0,001).

Darwish MY, et al. (2025) realizaram uma meta-análise com 21 estudos (n=4.389), diferenciando a eficácia dos isômeros na profilaxia da DPP. A escetamina demonstrou superioridade, reduzindo a incidência do transtorno em 57% a curto prazo e em 56% a longo prazo (4-6 semanas), enquanto a cetamina racêmica apresentou eficácia estatística restrita ao período de curto prazo, com uma redução de risco de 28%. A estratificação por dose indicou equipotência entre regimes de alta (≥0,5 mg/kg; redução de 52%) e baixa dosagem (<0,5 mg/kg; redução de 54%) para desfechos imediatos, favorecendo, dessa forma, o uso de menores doses. Li S, et al. (2024), em análise de 14 estudos (n=2.916), corroboraram a redução de risco nas semanas 1 e 4, identificando que a administração via analgesia controlada pelo paciente (PCA) e doses mais elevadas associaram-se a reduções mais expressivas nos escores EPDS, a custo de maior incidência de tontura, diplopia e alucinação.

Wang W, et al. (2024) investigaram a administração epidural de escetamina (0,2 mg/kg) associada à ropivacaína 0,75% em 117 parturientes submetidas a parto vaginal. A intervenção reduziu a incidência de DPP, baixando a taxa de 17,2% para 3,4% na primeira semana e de 20,7% para 5,1% na sexta semana (P<0,01), concomitantemente à redução dos escores de dor (VAS) nos primeiros 20 minutos pós-analgesia. A análise dos marcadores sanguíneos mostrou que, no grupo que usou escetamina, houve um aumento da leptina e uma queda nos hormônios do estresse (norepinefrina e epinefrina) nas primeiras 24 horas e uma

semana após o parto (P<0,01). Os achados sugerem que o efeito antidepressivo da escetamina decorre também da modulação da resposta neuroendócrina ao estresse e da atividade neuroprotetora da leptina.

Alipoor M, et al. (2021) investigaram o impacto da cetamina (0,5 mg/kg) como adjuvante na indução de anestesia geral para cesariana em 134 parturientes. A intervenção resultou em uma redução nos escores de depressão (EPDS), diminuindo a pontuação média em cerca de 18% na segunda semana (11,82 vs 14,34) e 17% na quarta semana (10,84 vs 13,09) em comparação ao grupo controle. O dado mais impactante para a prática clínica foi a "cura" estatística do grupo intervenção, cuja média de pontuação caiu para níveis não patológicos, enquanto o grupo controle permaneceu com escores médios ≥13.

Mecanismos de ação da escetamina e cetamina na DPP

A cetamina atua como antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), bloqueando o poro no sítio de ligação da fenciclidina (WANG W, et al., 2024). Segundo a hipótese da desinibição, esse bloqueio ocorre preferencialmente em interneurônios GABAérgicos, reduzindo sua atividade inibitória tônica (WANG W, et al., 2024). A diminuição dessa inibição favorece a desinibição de neurônios piramidais glutamatérgicos, promovendo um surto de glutamato no córtex pré-frontal e no hipocampo (LI S, et al., 2024).

Esse aumento de glutamato ativa receptores AMPA pós-sinápticos, desencadeando influxo de sódio e cálcio e, consequentemente, a ativação da via PI3K-Akt-mTORC1 (WANG W, et al., 2024). A fosforilação subsequente de p70S6K e a inibição de 4E-BP aumentam a tradução de proteínas sinápticas, o que resulta em sinaptogênese rápida, geralmente observada entre 2 e 24 horas após a administração (WANG W, et al., 2024).

Além do efeito sinaptogênico, o bloqueio do receptor NMDA também leva à desativação da quinase eEF2, responsável por suprimir a tradução de BDNF (WANG W, et al., 2024). A inibição dessa quinase favorece a síntese rápida de BDNF, que se liga aos receptores TrkB e ativa cascatas intracelulares relacionadas a plasticidade neuronal (WANG W, et al., 2024). Estudos recentes sugerem que o estresse perinatal, associado a fatores pré-gestacionais, pode aumentar a expressão da subunidade NR1 do receptor NMDA, alteração que é atenuada pela cetamina (DARWISH MY, et al., 2025; WANG W, et al., 2024).

Além desses mecanismos, a cetamina apresenta efeitos imunorregulatórios independentes do receptor NMDA (DARWISH MY, et al., 2025). Diversos estudos relatam sua capacidade de atenuar a resposta inflamatória sistêmica e o estresse fisiológico pós-cirúrgico, reduzindo concentrações de citocinas pró-inflamatórias e de cortisol, o que contribui para seu potencial terapêutico na depressão pós-parto (WANG W, et al., 2024; DARWISH MY, et al., 2025).

Analgesia Neuraxial e DPP

A relação entre analgesia neuraxial e DPP apresenta resultados heterogêneos na litera-tura. Li B, Tang X, Wang T (2023), em revisão sistemática com 14 estudos (n=86.231), observaram uma re-dução de risco de 25% para DPP de longo prazo (≥4 semanas; RR=0,75), embora com signifi-cância limítrofe (p=0,05). O benefício foi mais evidente no curto prazo (< 1 semana), com re-dução de risco de 45% (RR=0,55; p=0,02). A análise de subgrupo revelou que o efeito prote-tor é específico para certas populações: mulheres asiáticas apresentaram redução de risco de 43% (RR=0,57; p=0,008) e nulíparas de 37% (RR=0,63; p=0,04), enquanto populações não-asiáticas e multíparas não obtiveram benefício estatístico.

Wang J, et al. (2022) conduziram uma meta-análise com 8.758 parturientes para investi-gar a relação entre analgesia neuraxial e DPP. A análise global não demonstrou associação es-tatisticamente significativa (OR 0,84; IC 0,58-1,23), contudo, a estratificação pela prevalência basal de DPP indicou resultados divergentes entre os subgrupos. Em regiões com alta preva-lência (>14%), a intervenção associou-se a uma redução de 39% nas chances de DPP (OR 0,61), enquanto em regiões de baixa prevalência (<14%), observou-se um aumento de 56% nas chances do desfecho (OR 1,56). Esses dados indicam que a associação entre a técnica analgé-sica e o transtorno psiquiátrico varia conforme o contexto populacional estudado.

Orbach-Zinger S, et al. (2020), avaliando 5.717 mulheres, não encontraram evidência de proteção, com apenas 2 de 11 estudos reportando benefício e a maioria apresentando risco de viés moderado a crítico.

Almeida M, et al. (2020) corroboraram a nulidade da associação em 4.442 pacientes (OR 1,02; p=0,94), concluindo que clínicos não devem indicar a epidural com a finalidade de profilaxia para DPP. Kountanis J, et al. (2020), com a maior amostra observacio-nal (n=85.928), reforçaram a ausência de efeito (OR 1,03), atribuindo associações positivas anteriores ao controle inadequado de parâmetros confundidores, como histórico psiquiátrico prévio e suporte social deficiente.

Tan DJ, et al. (2024) conduziram um ensaio clínico randomizado com 773 parturientes, reportando incidência de DPP (EPDS ≥ 13) estatisticamente equivalente entre os grupos submetidos à analgesia epidural (15,9%) e aqueles sem a intervenção (16,9%). A diferença de risco ajustada de 1,6% (p=0,49) denota ausência de benefício da técnica na prevenção do transtorno. Estes achados experimentais contrapõem-se a dados observacionais prévios, indicando que os benefícios anteriormente descritos podem ser atribuídos a vieses de seleção e fatores de confusão residuais inerentes a desenhos não randomizados.

Mecanismos de ação da analgesia neuroaxial na DPP

A modulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e a resposta ao estresse fornecem uma possível explicação para a relação entre analgesia neuraxial e depressão pós-parto, visto que o parto constitui um evento estressor capaz de ativar o eixo HPA e desencadear um pico de cortisol durante a expulsão (WANG J, et al., 2022; WANG W, et al., 2024). A analgesia epidural pode modular esta resposta bloqueando a transmissão dolorosa (WANG W, et al., 2024).

Riazanova OV, et al. (2018) demonstraram níveis de cortisol reduzidos seis horas pós-parto com epidural (2.310,91 nmol/L) comparado ao grupo sem analgesia (2.673,82 nmol/L). Entretanto, a incidência de depressão pós-parto em seis semanas não apresentou distinção estatística entre os grupos (4,67% versus 6,79%), sugerindo que a redução de cortisol pode ser necessária, mas não suficiente, para a prevenção da DPP.

A via dor-depressão representa um mecanismo biologicamente plausível, pois a dor do parto é descrita como uma das experiências mais intensas da vida de uma mulher, correlacionando-se com o desenvolvimento de estresse pós-traumático e sintomas depressivos (KOUNTANIS J, et al., 2020).

O estudo multicêntrico de Eisenach JC, et al. (2008), com 1.288 mulheres, demonstrou que a severidade da dor pós-parto aguda é um fator de risco independente, com risco 2,5 vezes maior de dor persistente e 3 vezes maior de depressão pós-parto em mulheres com dor severa. A literatura sugere que dor pré-natal, intraparto e pós-parto contribuem independentemente para sintomas depressivos às seis semanas (ALMEIDA M, et al., 2020). A analgesia neuroaxial efetiva poderia teoricamente interromper esta via; entretanto, os dados observacionais e ensaios clínicos randomizados recentes não confirmam benefício consistente em todas as populações (WANG J, et al., 2022; KOUNTANIS J, et al., 2020).

O sistema opioide endógeno e beta-endorfinas também podem estar envolvidos. As beta-endorfinas são co-liberadas com hormônio adrenocorticotrófico pela pituitária em resposta ao estresse, ambas derivadas da clivagem de pro-opiomelanocortina estimulada por hormônio liberador de corticotrofina (SPROUSE-BLUM AS, et al., 2010). Durante o trabalho de parto, níveis de beta-endorfinas aumentam progressivamente, alcançando pico imediatamente antes do parto e declinando pós-expulsão (YIM IS, et al., 2010). Evidências sugerem que a analgesia epidural não elimina a elevação de beta-endorfinas, pois a resposta ao estresse do parto dispara liberação independente da percepção dolorosa (BHATIA M, et al., 1993). A desregulação de beta-endorfinas pode persistir semanas após cessação do estressor, contribuindo para dor e anedonia na depressão (YIM IS, et al., 2015).

Limitações e direções futuras

O presente trabalho apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação de seus achados. A natureza de uma revisão integrativa, ainda que guiada por critérios explícitos, envolve julgamentos subjetivos na seleção e síntese das evidências, o que pode introduzir vieses de aferição. Uma limitação crítica identificada refere-se à heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos incluídos, caracterizada pela diversidade de protocolos analgésicos (diferentes isômeros, doses variadas de 0,25 a 0,5 mg/kg e distintas

vias de administração, como bolus IV ou PCA) e pela falta de padronização nos desfechos, evidenciada pelo uso de diferentes pontos de corte na Escala de Edimburgo (EPDS ≥ 9, ≥ 10, ≥ 12 ou ≥ 13) e intervalos de seguimento discrepantes (uma a seis semanas). Ademais, os recortes temporais, linguísticos e de bases de dados podem ter resultado na não identificação de estudos relevantes publicados em outros idiomas ou indexados em bases regionais.

Há lacunas metodológicas específicas que precisam ser superadas em pesquisas futuras. Primeiramente, observa-se uma predominância de dados oriundos da população chinesa nos ensaios sobre cetamina e escetamina, o que impõe limitações à validade externa dos achados; torna-se imperativa a condução de ECR multicêntricos que incluam diversidade étnica e cultural para confirmar a reprodutibilidade global da eficácia profilática (DARWISH MY, et al., 2025; LI S, et al., 2024). Em segundo lugar, a extensão do período de seguimento ("follow-up") para seis a doze meses é necessária para determinar a sustentabilidade dos efeitos a longo prazo, visto que a maioria das evidências atuais se restringe à avaliação até a sexta semana pós-parto ou apresenta resultados conflitantes após esse período (REN L, et al., 2025; WANG J, et al., 2022).

Além disso, recomenda-se a realização de novos estudos que incorporem a dosagem seriada de biomarcadores (BDNF, citocinas inflamatórias e cortisol) para elucidar as vias fisiopatológicas e distinguir os efeitos puramente analgésicos da modulação neuropsiquiátrica (WANG W, et al., 2024). Por fim, a estratificação das parturientes por perfil de risco basal (e.g. presença de sintomas depressivos pré-natais) e a realização de estudos que comparem diretamente a eficácia da escetamina isolada versus analgesia neuraxial versus a combinação de ambas são essenciais para identificar os subgrupos que obterão maior benefício clínico e estabelecer protocolos de prevenção mais direcionados (CHEN Y, et al., 2024; WANG J, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A administração perioperatória de escetamina reduziu o risco de depressão pós-parto em 57% a curto prazo e sustentou uma diminuição de 56% no período de 4 a 6 semanas, comprovando a eficácia profilática tanto em baixas (<0,5 mg/kg) quanto em altas dosagens (reduções de 54% e 52%, respectivamente), a custo de maior incidência de efeitos adversos transitórios. Em contraste, a analgesia neuraxial não conferiu proteção universal (OR global variando de 0,84 a 1,03), demonstrando benefício estatístico restrito a nichos específicos, como mulheres asiáticas (redução de risco de 43%), nulíparas (redução de 37%) e regiões com prevalência basal do transtorno superior a 14% (OR 0,61).

REFERÊNCIAS

1. ALIPOOR M, et al. The effect of ketamine on preventing postpartum depression. Journal of Medicine and Life, 2021; 14(1): 87-92.
2. ALMEIDA M, et al. The association between labor epidural analgesia and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis. BMC Women's Health, 2020; 20: 99.
3. BHATIA M, et al. Maternal Total β-Endorphin Immunoreactivity During Labor and Delivery. Journal of Maternal-Fetal Investigation, 1993; 3(2): 95-99.
4. CHEN Y, et al. Perioperative Adjunctive Esketamine for Postpartum Depression Among Women Undergoing Elective Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open, 2024; 7(3): e240953.
5. DARWISH MY, et al. Efficacy and safety of ketamine and esketamine in reducing the incidence of postpartum depression: an updated systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy and Childbirth, 2025; 25: 125.
6. DU W, et al. Labor pain, labor epidural analgesia, and postpartum depression: recent evidence and future directions. Journal of Pain Research, 2022; 15: 3007-3015.

7. DU W, et al. The role of anesthesiologists in postpartum depression: current perspectives and future directions. Frontiers in Psychiatry, 2025; 16: 1511817.
8. GUGLIELMINOTTI J, LI G. Exposure to general anesthesia for cesarean delivery and odds of severe postpartum depression requiring hospitalization. Anesthesia & Analgesia, 2020; 131(5): 1421-1429.
9. KOUNTANIS J, et al. Labor epidural analgesia and the risk of postpartum depression: A meta-analysis of observational studies. Journal of Clinical Anesthesia, 2020; 61: 109658.
10. LI B, et al. Neuraxial analgesia during labor and postpartum depression: Systematic review and meta-analysis. Medicine, 2023; 102(8): e33039.
11. LI S, et al. Effects of ketamine and esketamine on preventing postpartum depression after cesarean delivery: A meta-analysis. Journal of Affective Disorders, 2024; 351: 720-728.
12. ORBACH-ZINGER S, et al. A systematic review of the association between postpartum depression and neuraxial labor analgesia. International Journal of Obstetric Anesthesia, 2020; 45: 142-149.
13. PAYNE JL e MAGUIRE J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. Frontiers in Neuroendocrinology, 2019; 52: 165-180.
14. REN L, et al. Intraoperative Esketamine and Postpartum Depression Among Women With Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open, 2025; 8(2): e2459331.
15. RIAZANOVA OV, et al. Labor pain relief and postpartum depression. Is there any correlation? Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2017; 66(5): 11-20.
16. ROBINSON KA, et al. A Quasi-Experimental Study: Social Support in Group Prenatal Care Impact on Postpartum Depression in Black and Hispanic Women. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2025; 22(7): 1046.
17. SPROUSE-BLUM AS, et al. Understanding endorphins and their importance in pain management. Hawaii Medical Journal, 2010; 69(3): 70-71.
18. TAN DJ, et al. Epidural analgesia and postpartum depression: a randomised controlled trial. Anaesthesia, 2024; 79(8): 836-843.
19. TONG S, et al. Obstetric anesthesia clinic, childbirth course combined with labor epidural analgesia is associated with a reduced risk of postpartum depression: A prospective cohort study. BMC Anesthesiology, 2022; 22(1): 389.
20. WANG J, et al. Association between neuraxial labor analgesia and postpartum depression: A meta-analysis. Journal of Affective Disorders, 2022; 311: 95-102.
21. WANG S, et al. Single low-dose ketamine infusion for women with prenatal depressive symptoms undergoing cesarean delivery: a pilot randomized trial. Frontiers in Surgery, 2022; 9: 1050232.
22. WANG W, et al. Effect of esketamine on postpartum depression after labor analgesia and potential mechanisms: a randomized, double-blinded controlled trial. BMC Anesthesiology, 2024; 24(4): 4.
23. YIM IS, et al. Biological and Psychosocial Predictors of Postpartum Depression: Systematic Review and Call for Integration. Annual Review of Clinical Psychology, 2015; 11: 99-137.
24. YIM IS, et al. Prenatal beta-endorphin as an early predictor of postpartum depressive symptoms in euthymic women. Journal of Affective Disorders, 2010; 125(1-3): 360-365.