

EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS DA ESKETAMINA EM PEIXES-ZEBRA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

**BRUNO ZILLI PERONI^{1,2*}, MATHEUS RICARDO HOFFMANN DE SOUZA^{2,3},
RUDOLFH BATISTA AREND^{2,3}, RICIERI MOCELIN^{2,4}**

1. Introdução

A depressão e os transtornos de ansiedade estão entre as principais causas de incapacidade no mundo, associando-se a comprometimento funcional, redução da qualidade de vida, maior morbimortalidade e risco de suicídio (Patel *et al*, 2018). Esses transtornos envolvem alterações neurobiológicas, neuroendócrinas e inflamatórias com efeitos sistêmicos deletérios, como maior risco cardiovascular e prejuízo cognitivo (Alvi *et al*, 2022).

Embora os antidepressivos convencionais sejam a base do tratamento, parcela substancial dos pacientes não responde de forma satisfatória, não sendo raros efeitos adversos que levam à baixa adesão (Berlin Viniegra, 2026). A depressão resistente ao tratamento (DRT), definida como ausência de remissão após pelo menos duas tentativas adequadas de tratamento antidepressivo, afeta cerca de um terço dos indivíduos com transtorno depressivo maior (Patarroyo-Rodriguez *et al*, 2026).

Nesse contexto, a esketamina (ESK) – enantiômero S da cetamina e antagonista dos receptores NMDA (NMDAR) – emergiu como alternativa promissora (Canady *et al*, 2020). Diferentemente dos antidepressivos convencionais, esta atua sobre a neurotransmissão glutamatérgica e pode melhorar os sintomas em horas, mantendo o efeito por dias (Canady *et al*, 2020). Aprovada para a DRT em diversos países, a formulação intranasal demonstrou eficácia na redução dos sintomas depressivos e potencial benefício na ideação suicida, representando importante inovação para casos refratários (Reif *et al*, 2026).

Apesar disso, persistem preocupações com os efeitos neurocomportamentais, neuropsiquiátricos e a segurança da ESK, sobretudo no uso prolongado (Li *et al*, 2024). Eventos adversos como dissociação, sedação, alterações pressóricas e possíveis efeitos comportamentais

1 Acadêmico do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo, contato: bruno.peroni@hotmail.com

2 Grupo de Pesquisa: Neurociência Translacional, Clínica e Epidemiológica ([NEUROTCE](#))

3 Acadêmico do Curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo

4 Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Chapecó.

Orientador

Título do subprojeto: Análise dos efeitos comportamentais de peixes-zebra expostos à N-acetilcisteína (NAC) e submetidos ao estresse crônico imprevisível

e cognitivos são descritos na literatura clínica, reforçando a necessidade de melhor compreensão de seus mecanismos e repercussões biológicas (Patarroyo-Rodriguez *et al*, 2026). Nesse cenário, modelos com peixe-zebra (*Danio rerio*) têm ganhado destaque por sua relevância translacional em neurociências, permitindo a análise padronizada de fenótipos comportamentais ligados a ansiedade, depressão, cognição e resposta a fármacos.

2. Objetivos

Sintetizar as evidências pré-clínicas disponíveis sobre os efeitos da ESK em peixe-zebra (*Danio rerio*), com foco na avaliação de desfechos neurocomportamentais e neuropsiquiátricos.

3. Metodologia

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes do PRISMA. Foram incluídos estudos que atenderam aos critérios: (1) pré-clínicos com modelo de peixe-zebra (*Danio rerio*); (2) investigação dos efeitos da ESK; e (3) avaliação de desfechos neurocomportamentais e/ou neuropsiquiátricos. Excluíram-se estudos que: (1) eram evidências secundárias (resumos de congressos, revisões narrativas e sistemáticas); (2) usavam modelos distintos do peixe-zebra; ou (3) avaliavam exclusivamente desfechos não comportamentais ou não psiquiátricos.

As buscas foram realizadas nas bases *Embase*, *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, considerando artigos publicados desde a criação de cada base até junho de 2026. A estratégia de busca foi: ((*esketamine*) OR (*escetamine*) OR (*S-ketamine*) OR (*S-cetamine*) OR ("*S-ketamine*") OR (*S(+)-ketamine*) OR (*esketamine hydrochloride*) OR (*Spravato*) OR (*Ketanest*)) AND ((*Danio rerio*) OR (*Zebrafish*) OR (*Zebra-fish*) OR (*Zebra Fish*) OR (*zebra fish*) OR (*D. rerio*) OR (*Brachydanio rerio*) OR (*zebrafish larvae*) OR (*zebrafish embryo**)).

A triagem foi feita de forma independente por dois revisores (BZP e RBA), com discordâncias resolvidas por consenso com o revisor sênior (RNM). A extração de dados foi conduzida por dois revisores (BZP e MRHS) em planilha padronizada, com divergências também solucionadas pelo revisor sênior. Foram extraídas informações sobre características gerais dos estudos, aspectos metodológicos, desfechos avaliados e potenciais fontes de viés. Para esta revisão, consideraram-se desfechos neurocomportamentais e neuropsiquiátricos previamente validados em modelos de peixe-zebra. Entre os principais parâmetros, destacam-se atividade locomotora, distância percorrida, teste claro-escuro, tigmotaxia, teste do tanque novo, resposta ao estímulo tátil e alterações histopatológicas.

4. Resultados e Discussão

Foram identificados 121 registros nas bases de dados selecionadas. Após a remoção de 27 duplicatas, 94 estudos foram submetidos à triagem de título e de resumo. Nessa etapa, 85 registros foram excluídos. Os 9 estudos remanescentes foram analisados em texto completo, sendo 4 excluídos por não apresentarem os desfechos de interesse. Ao final do processo de seleção, 5 estudos foram incluídos na presente revisão sistemática (Li *et al*, 2024; Wang *et al*, 2025; Wang *et al*, 2026; Zhang *et al*, 2024; Zheng *et al*, 2026).

Os cinco estudos experimentais incluídos foram conduzidos na China e publicados entre 2024 e 2026, e buscaram avaliar a toxicidade no desenvolvimento e os efeitos neurocomportamentais da ESK em embriões e larvas. Os desenhos variaram quanto à janela e à dose: quatro empregaram exposição embrionária (24h estática em Zhang *et al* (2024); Wang *et al* (2025); e Zheng *et al* (2026); semiestática por 7 dias em Li *et al* (2024)) e um adotou exposição aguda larval de 2h e 6h (Wang *et al*, 2026). As concentrações cobriram um espectro amplo, de níveis ambientais de Li *et al* (2024) a faixas elevadas em Zhang *et al* (2024), Wang *et al* (2025), Wang *et al* (2026) e Zheng *et al* (2026). Metodologicamente, houve convergência: todos combinaram morfometria, ensaios comportamentais e expressão gênica e analisaram os dados majoritariamente por ANOVA com *post-hoc*. O objetivo comum foi caracterizar a neurotoxicidade em fases de desenvolvimento, por meio de maneiras distintas: a via BMP/esqueleto (Zhang *et al*, 2024), a transcriptômica e a cardiotoxicidade (Wang *et al*, 2025), as vias dopaminérgicas e GABAérgicas (Li *et al*, 2024), o eixo glutamato-NMDAR (Wang *et al*, 2026) e um modelo da ESK como contaminante aquático emergente (Zheng *et al*, 2026).

Em todos os estudos, a ESK alterou significativamente a locomoção e/ou a resposta a estímulos luminosos, com a direção do efeito dependendo da dose e da janela de exposição. Nos modelos embrionários de alta concentração, predominou a hipoatividade: Zhang *et al* (2024) observaram redução da velocidade e da distância, com preferência pela área iluminada (comportamento do tipo ansioso); e Wang *et al* (2025) registraram queda na distância e na velocidade em todas as doses, acompanhada de redução de núcleos celulares no cérebro e de regulação negativa da via de interação ligante-receptor neuroativa. Em níveis ambientais, Li *et al* (2024) encontraram efeitos mais sutis, com redução da resposta ao toque e da tigmotaxia, atribuída a um efeito anestésico, e aumento da velocidade apenas na maior concentração, além de alterações nas vias dopaminérgicas e GABAérgicas. Já a exposição aguda larval de Wang *et*

al (2026) induziu hiperatividade tempo-dependente e resposta fotofóbica; o experimento de resgate com NMDA reverteu a hiperatividade, sugerindo a mediação pela inibição do NMDAR. Por fim, Zheng *et al* (2026) descreveram supressão precoce do *coiling* e desregulação do comportamento claro-escuro, com redução locomotora e maior ângulo de giro na fase clara, deslocamento para a zona iluminada com menor produção locomotora, desorganização cerebral, remodelamento transcriptômico, estresse oxidativo e apoptose a nível neuronal.

Em conjunto, os estudos sugerem que a ESK pode afetar o neurodesenvolvimento e o comportamento do peixe-zebra em estágios iniciais. A divergência entre hipoatividade (altas doses em embriões) e hiperatividade (exposição aguda em larvas) parece compatível com uma dependência de dose e janela, em que doses altas e prolongadas tenderiam a deprimir a atividade, enquanto a exposição aguda a desinibiria. Já concentrações ambientais parecem produzir efeitos sutis, possivelmente de tipo anestésico. Esse padrão pode guardar paralelo com o perfil observado em humanos: o bloqueio agudo do NMDAR produz efeito antidepressivo rápido com sintomas dissociativos transitórios, ao passo que a exposição prolongada gera sedação e neurotoxicidade cumulativa em caso de abuso (Reif *et al*, 2026). Como os modelos usam estágios e concentrações muito acima das terapêuticas humanas, tais interpretações permanecem exploratórias e a extrapolação é limitada.

5. Conclusão

Os estudos indicam que a ESK pode comprometer o neurodesenvolvimento e a função comportamental do peixe-zebra em estágios iniciais, com um possível efeito dependente de dose e tempo de exposição, mediado pelo antagonismo do NMDAR. Do ponto de vista translacional, tais achados levantam a hipótese de que o benefício antidepressivo da ESK esteja atrelado à fase aguda de modulação glutamatérgica, o que seria compatível com esquemas intermitentes de baixa dose, e sugerem cautela diante de exposições repetidas ou elevadas.

6. Referências Bibliográficas

ALVI, T.; KUMAR, D.; TABAK, B. A. Social anxiety and behavioral assessments of social cognition: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, [s. l.], v. 311, p. 17-30, 15 ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.130>. Acesso em: 9 jun. 2026.

BERLIN VINIEGRA, J. P. Management of treatment-resistant depression: an updated narrative review of current and emerging treatments. *Cureus*, [s. l.], v. 18, n. 4, p. e107343, 19 abr. 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.107343>. Acesso em: 9 jun. 2026.

CANADY, V. A. FDA approves esketamine treatment for MDD, suicidal ideation. *Mental Health Weekly*, [s. l.], v. 30, p. 6-7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mhw.32471>. Acesso em: 9 jun. 2026.

LI, S. Y. et al. Effects of new psychoactive substance esketamine on behaviors and transcription of genes in dopamine and GABA pathways in zebrafish larvae. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, [s. l.], v. 112, n. 51, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00128-024-03883-0>. Acesso em: 9 jun. 2026.

PATARROYO-RODRIGUEZ, L. et al. Early suicidal ideation change and suicidality-associated emergency department utilization after ketamine or esketamine treatment in treatment-resistant depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, [s. l.], v. 16, p. 20451253261450747, 22 maio 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/20451253261450747>. Acesso em: 9 jun. 2026.

PATEL, V. et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *The Lancet*, [s. l.], v. 392, n. 10157, p. 1553-1598, 27 out. 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31612-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31612-X). Acesso em: 9 jun. 2026.

REIF, A. et al. Long-term treatment with esketamine nasal spray in patients with treatment resistant depression: results from the ESCAPE-LTE study. *European Neuropsychopharmacology*, [s. l.], v. 107, p. 112801, jun. 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2026.112801>. Acesso em: 9 jun. 2026.

WANG, J. et al. Developmental toxicity and transcriptome analysis of zebrafish (*Danio rerio*) embryos exposed to anesthetic esketamine. *Chemico-Biological Interactions*, [s. l.], v. 419, p. e111633, 8 out. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111633>. Acesso em: 9 jun. 2026.

WANG, J. et al. Esketamine exposure affects neurodevelopment and glutamate-NMDAR signaling in zebrafish larvae. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, [s. l.], v. 40, p. e70839, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbt.70839>. Acesso em: 9 jun. 2026.

ZHANG, Q. et al. Ecotoxicological risk assessment of the novel psychoactive substance esketamine: emphasis on fish skeletal, behavioral, and vascular development. *Journal of Hazardous Materials*, [s. l.], v. 480, 5 dez. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.135823>. Acesso em: 9 jun. 2026.

ZHENG, S. et al. Neurodevelopmental and behavioral effects of early-life esketamine hydrochloride exposure in zebrafish (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, [s. l.], v. 308, p. e110583, out. 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2026.110583>. Acesso em: 9 jun. 2026.

Palavras-chave: Ansiedade; *Danio rerio*; Esketamina; Peixe-zebra; Transtornos Neuropsiquiátricos

Nº de Registro no sistema Prisma: PES 2025-0312; PES 2021-0036

Financiamento: Edital Nº 154/GR/UFS/2024 - PES-2024-0228