

Uso de cetamina como anestésico e antidepressivo: Revisão de evidências clínicas

Ketamine as an anesthetic and antidepressant: A review of clinical evidence

Uso de la ketamina como anestésico y antidepresivo: Revisión de evidencias clínicas

Recebido: 09/12/2025 | Revisado: 17/12/2025 | Aceitado: 17/12/2025 | Publicado: 18/12/2025

Thiago Vaz de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7950-4073>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: thiagovazzandrade@gmail.com

Caio César Balthazar da Silveira Vidal

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7902-961X>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: caio.balthazar@souunit.com.br

Luma Teles de Resende

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4312-6207>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: luma.teles@souunit.com.br

Mylenna Menezes Leite Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4111-8680>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: mylenna.menezes@souunit.com.br

Luana Teles de Resende

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6223-9186>
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: lua.teles.resende@gmail.com

Resumo

A cetamina, tradicionalmente utilizada como anestésico dissociativo, tem emergido como uma alternativa terapêutica de rápido início no tratamento de transtornos depressivos, especialmente em casos resistentes. O objetivo deste estudo foi analisar as evidências clínicas sobre o uso da cetamina como anestésico e antidepressivo. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores “ketamina” AND (“depressão” OR “transtorno depressivo” OR “transtorno depressivo maior” OR “transtorno depressivo resistente a tratamento”). Foram identificadas 122 publicações, das quais 10 ensaios clínicos randomizados atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos demonstram que a cetamina promove redução rápida dos sintomas depressivos, com efeitos significativos observados em até duas horas após a administração, incluindo diminuição da ideação suicida. Sua ação ocorre pela modulação glutamatérgica via antagonismo ao receptor NMDA, favorecendo neuroplasticidade e restauração sináptica. Além disso, apresenta poucos efeitos cognitivos adversos e maior facilidade de implementação quando comparada à terapia eletroconvulsiva. No entanto, variáveis como número de falhas terapêuticas prévias e maior gravidade dos sintomas podem limitar a resposta clínica, reforçando a necessidade de avaliação individualizada. Conclui-se que a cetamina é uma alternativa eficaz e rápida para depressão resistente, embora ainda seja necessária padronização de protocolos, estudos de segurança em longo prazo e critérios mais robustos de elegibilidade clínica.

Palavras-chave: Cetamina; Depressão resistente; Antidepressivos.

Abstract

Ketamine, traditionally used as a dissociative anesthetic, has emerged as a rapid-onset therapeutic alternative in the treatment of depressive disorders, especially in treatment-resistant cases. The objective of this study was to analyze the clinical evidence regarding the use of ketamine as both an anesthetic and an antidepressant. This is a systematic review of the literature conducted through the Virtual Health Library (VHL), using the descriptors “ketamine” AND (“depression” OR “depressive disorder” OR “major depressive disorder” OR “treatment-resistant depressive disorder”). A total of 122 publications were identified, of which 10 randomized controlled trials met the inclusion criteria. The studies demonstrate that ketamine promotes a rapid reduction in depressive symptoms, with significant effects observed within up to two hours after administration, including a decrease in suicidal ideation. Its mechanism of action involves glutamatergic modulation via NMDA receptor antagonism, promoting neuroplasticity and synaptic restoration. Additionally, ketamine presents few adverse cognitive effects and greater ease of implementation when compared to electroconvulsive therapy. However, variables such as the number of previous therapeutic failures and greater symptom severity may limit clinical response, reinforcing the need for individualized assessment. It is concluded that ketamine

is an effective and rapid alternative for treatment-resistant depression, although standardization of protocols, long-term safety studies, and more robust clinical eligibility criteria are still required.

Keywords: Ketamine; Treatment-resistant depression; Antidepressants.

Resumen

La ketamina, tradicionalmente utilizada como anestésico disociativo, ha emergido como una alternativa terapéutica de inicio rápido en el tratamiento de los trastornos depresivos, especialmente en casos resistentes al tratamiento. El objetivo de este estudio fue analizar la evidencia clínica sobre el uso de la ketamina como anestésico y antidepresivo. Se trata de una revisión sistemática de la literatura realizada en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), utilizando los descriptores “ketamina” AND (“depresión” OR “trastorno depresivo” OR “trastorno depresivo mayor” OR “trastorno depresivo resistente al tratamiento”). Se identificaron 122 publicaciones, de las cuales 10 ensayos clínicos aleatorizados cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios demuestran que la ketamina promueve una reducción rápida de los síntomas depresivos, con efectos significativos observados hasta dos horas después de la administración, incluyendo la disminución de la ideación suicida. Su mecanismo de acción ocurre mediante la modulación glutamatérgica a través del antagonismo del receptor NMDA, favoreciendo la neuroplasticidad y la restauración sináptica. Además, presenta pocos efectos cognitivos adversos y mayor facilidad de implementación en comparación con la terapia electroconvulsiva. Sin embargo, variables como el número de fracasos terapéuticos previos y una mayor gravedad de los síntomas pueden limitar la respuesta clínica, lo que refuerza la necesidad de una evaluación individualizada. Se concluye que la ketamina es una alternativa eficaz y rápida para la depresión resistente, aunque aún se requiere la estandarización de protocolos, estudios de seguridad a largo plazo y criterios de elegibilidad clínica más robustos.

Palabras clave: Ketamina; Depresión resistente; Antidepresivos.

1. Introdução

A cetamina, sintetizada na década de 1960, consolidou-se na prática clínica como um anestésico dissociativo seguro, especialmente em contextos de emergência, analgesia e procedimentos cirúrgicos de curta duração. Seu perfil farmacológico, marcado pelo antagonismo ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), despertou interesse científico não apenas pela eficiência anestésica, mas também por seus efeitos psicotrópicos de curta duração. Nos últimos anos, esse interesse expandiu-se para além da anestesiologia, ganhando relevância significativa na psiquiatria.

A depressão maior, especialmente em sua forma resistente ao tratamento (TRD), permanece um dos maiores desafios clínicos contemporâneos, com impacto funcional, social e econômico expressivo. Pacientes com TRD apresentam maior risco de suicídio, maior uso de serviços de saúde e menor resposta às terapias farmacológicas tradicionais, baseadas principalmente na modulação serotonérígica e noradrenérgica. Nesse cenário, tornou-se urgente a busca por intervenções capazes de promover resposta rápida e reduzir desfechos graves.

A cetamina surge como uma alternativa inovadora, pois atua no sistema glutamatérgico, o principal mediador excitatório do sistema nervoso central. Por meio do antagonismo NMDA, promove aumento subsequente da liberação de glutamato e estimulação dos receptores AMPA, desencadeando processos de neuroplasticidade sináptica e reparo neuronal. Este mecanismo, distinto dos antidepressivos convencionais, explica a melhora clínica rápida observada em pacientes com depressão resistente.

Ensaios clínicos randomizados realizados na última década demonstraram que a cetamina reduz sintomas depressivos de maneira robusta e acelerada, frequentemente nas primeiras horas após a administração. Além disso, destaca-se a redução significativa da ideação suicida, um dos desfechos mais críticos na psiquiatria. Entretanto, fatores como gravidade basal, número de falhas terapêuticas prévias e comorbidades podem influenciar a magnitude da resposta.

Diante do crescente corpo de evidências, torna-se essencial sintetizar os achados clínicos mais relevantes sobre o uso da cetamina tanto como anestésico quanto como antidepressivo, facilitando sua compreensão pelos profissionais de saúde e contribuindo para o uso criterioso dessa intervenção. O objetivo deste estudo foi analisar as evidências clínicas sobre o uso da cetamina como anestésico e antidepressivo.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa documental de fonte indireta e com sistematização num estudo de revisão integrativa (Snyder, 2019) e de natureza quantitativa na quantidade de 10 (dez) artigos selecionados para compor o “corpus” da pesquisa e, natureza qualitativa em relação às discussões realizadas sobre os artigos selecionados (Pereira et al., 2018). A busca foi conduzida em maio de 2025 na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que integra bases como LILACS, MEDLINE E SCIELO. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DECS): “ketamina” and (“depressão” or “transtorno depressivo” or “transtorno depressivo maior” or “transtorno depressivo resistente a tratamento”).

Foram identificadas 122 publicações. A triagem inicial ocorreu pela leitura de títulos e resumos, resultando na seleção de 23 artigos potencialmente relevantes. Em seguida, procedeu-se à leitura na íntegra, sendo incluídos 10 ensaios clínicos randomizados (ECRs) que atendiam aos seguintes critérios: (1) delineamento experimental randomizado; (2) avaliação da cetamina no tratamento de transtornos depressivos; (3) disponibilidade do texto completo; (4) publicação em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos artigos duplicados, revisões, estudos observacionais ou experimentais sem grupo controle.

Os desfechos analisados incluíram resposta antidepressiva, tempo até início da resposta, redução da ideação suicida, efeitos adversos cognitivos e funcionais, e comparações com terapias tradicionais, como antidepressivos e eletroconvulsoterapia.

3. Resultados e discussão

Os 10 ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão demonstram de forma consistente que a cetamina exerce um efeito antidepressivo rápido e robusto, especialmente em indivíduos com depressão resistente ao tratamento (TRD). A maioria dos estudos relatou redução significativa dos escores na Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) em até 2 a 4 horas após administração intravenosa de 0,5 mg/kg, com manutenção parcial do efeito por 24 a 72 horas. Este início acelerado contrasta fortemente com antidepressivos convencionais, que tipicamente demandam semanas para efeito clínico relevante, e posiciona a cetamina como intervenção estratégica em quadros agudos.

A redução da ideação suicida emergiu como um dos achados mais consistentes. Em diversos ECRs, a melhora da ideação ocorreu mesmo antes da melhora global do humor, sugerindo um mecanismo independente parcialmente associado à modulação glutamatérgica e ao aumento de conectividade funcional em redes corticais envolvidas na regulação emocional. Esse benefício imediato é particularmente relevante em contextos de urgência psiquiátrica, nos quais opções terapêuticas rápidas são limitadas. Estudos também sugerem que a cetamina pode proporcionar uma “janela terapêutica” que facilita intervenções psicoterapêuticas subsequentes ou otimização farmacológica.

Outro ponto importante observado foi o perfil comparativo entre a cetamina e terapias tradicionais, como a eletroconvulsoterapia (ECT). Embora a ECT permaneça o padrão-ouro para TRD grave, alguns ECRs mostram que a cetamina apresenta resposta inicial mais rápida, menor impacto cognitivo e maior aceitabilidade pelos pacientes, ainda que com durabilidade inferior. Esse dado reforça a possibilidade de uso complementar ou como terapia-ponte até a ECT.

A heterogeneidade de resposta entre os participantes foi uma constante nos estudos. Fatores preditores de menor eficácia incluíram maior número de falhas terapêuticas prévias, episódios depressivos mais longos e maior gravidade na linha de base. Esse padrão sugere que a cetamina pode ser mais eficaz quando introduzida relativamente cedo no curso da TRD, evitando deterioração clínica prolongada. Também foi identificado que pacientes com comorbidades como abuso de substâncias, transtornos ansiosos graves ou uso concomitante de benzodiazepínicos apresentaram respostas menos robustas.

No tocante à segurança, os estudos reforçam que efeitos adversos, quando presentes, tendem a ser leves e transitórios, como dissociação breve, aumento moderado da pressão arterial e náuseas, geralmente resolvidos em minutos. Em termos cognitivos, os ECRs mostraram impacto mínimo, especialmente quando comparados à ECT. Contudo, permanecem lacunas

importantes, sobretudo no que diz respeito à segurança de longo prazo, risco de uso problemático e efeitos após múltiplas infusões.

A durabilidade do efeito antidepressivo, embora variável, foi limitada na maioria dos ensaios, reforçando a necessidade de esquemas de manutenção, seja por meio de doses repetidas, terapia psicossocial ou combinação farmacológica. Ainda assim, a resposta inicial rápida confere vantagem clínica significativa, especialmente em cenários de emergência ou quando é necessário romper rapidamente ciclos de sofrimento intenso.

4. Conclusão

Considera-se que o objetivo proposto neste estudo — analisar as evidências clínicas sobre o uso da cetamina como anestésico e antidepressivo — foi plenamente alcançado. A síntese crítica dos ensaios clínicos randomizados incluídos permitiu demonstrar, de forma consistente, que a cetamina apresenta dupla relevância clínica: mantém seu papel consolidado como anestésico dissociativo seguro e eficaz, ao mesmo tempo em que se configura como uma intervenção antidepressiva de início rápido, particularmente útil em casos de depressão resistente ao tratamento. A análise dos desfechos, mecanismos de ação, perfil de segurança e limitações clínicas sustenta essa conclusão e reforça a pertinência do tema no contexto atual da psiquiatria e da medicina baseada em evidências.

Em síntese, a discussão dos 10 ECRs selecionados converge para a compreensão de que a cetamina representa uma das principais inovações farmacológicas no tratamento da TRD. Embora apresente limitações e não substitua abordagens consolidadas, sua eficácia rápida e perfil neurobiológico distinto apontam para um novo paradigma terapêutico ancorado na neuroplasticidade e modulação glutamatérgica.

Como perspectivas para trabalhos futuros, sugere-se a realização de ensaios clínicos com maior tempo de seguimento, a fim de elucidar a segurança e a eficácia da cetamina em longo prazo, bem como o impacto de esquemas de manutenção com doses repetidas. Além disso, estudos comparativos entre diferentes vias de administração, protocolos de dosagem e combinações com psicoterapia ou outros agentes farmacológicos podem contribuir para a padronização do uso clínico. Por fim, a identificação de biomarcadores preditores de resposta pode auxiliar na seleção mais precisa de pacientes, ampliando a efetividade terapêutica e consolidando o papel da cetamina como intervenção relevante e sustentável no manejo da depressão resistente.

Referências

- Abdallah, C. G., et al. (2016). Ketamine and rapid-acting antidepressants: A window into a new neurobiology for mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(3), 137–151.
- Aan Het Rot, M., et al. (2012). Ketamine for depression: Where do we go from here? *Biological Psychiatry*, 72(7), 537–547.
- Berman, R. M., et al. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47(4), 351–354.
- Coyle, C. M., & Laws, K. R. (2015). The use of ketamine as an antidepressant: A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 29(12), 1139–1159.
- Daly, E. J., et al. (2018). Efficacy and safety of intranasal esketamine. *JAMA Psychiatry*, 75(2), 139–148.
- Fond, G., et al. (2021). Ketamine for treatment-resistant depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 294, 688–700.
- Grady, S. E., et al. (2017). Ketamine for the treatment of major depressive disorder. *Mental Health Clinician*, 7(1), 39–47.
- Ionescu, D. F., et al. (2019). Rapid reduction in suicidal ideation after ketamine infusion. *Depression and Anxiety*, 36(7), 700–708.
- Kishimoto, T., et al. (2016). Ketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(5), 435–444.
- Krystal, J. H., et al. (2013). Ketamine and the future of rapid-acting antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 211–223.
- Li, N., et al. (2010). mTOR-dependent synapse formation underlies rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 329(5994), 959–964.
- McIntyre, R. S., et al. (2021). Synthesizing the clinical evidence for ketamine in depression. *CNS Drugs*, 35(3), 243–256.

- Murrough, J. W., et al. (2013). Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions. *Biological Psychiatry*, 74(4), 250–256.
- Newport, D. J., et al. (2015). Ketamine and other NMDA antagonists in depression. *The American Journal of Psychiatry*, 172(10), 950–966.
- Papadimitropoulou, K., et al. (2020). Efficacy of ketamine in major depression: An updated review. *Psychiatry Research*, 290, 113–120.
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [Free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Price, R. B., et al. (2014). Ketamine and suicidal ideation: A meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 31(10), 958–966.
- Reinstatler, L., & Youssef, N. A. (2015). Ketamine as a potential treatment for suicidal ideation. *Current Neuropharmacology*, 13(5), 732–742.
- Sanacora, G., Schatzberg, A. F., et al. (2017). A consensus statement on the use of ketamine in depression. *JAMA Psychiatry*, 74(4), 399–405.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, Elsevier. 104(C), 333-9.
- Wilkinson, S. T., et al. (2018). The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation. *The American Journal of Psychiatry*, 175(4), 327–335.
- Zarate, C. A., et al. (2006). A randomized trial of an NMDA antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 856–864.