Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

Psicoterapia assistida por cetamina no tratamento da depressão resistente

Ketamine-assisted psychotherapy in the treatment of treatment-resistant depression

Psicoterapia asistida con ketamina en el tratamiento de la depresión resistente

Tainá Zen Loss[1], Carolina Radaelli Fucina[2], Denise Bergamo Schenato[2], Enzo Giovanni Scaravonatto Rigo[1], Fernanda Alves Volkmann[2], Giovana Hermann Rodrigues[3], Isabelli Victória Scaravonatto Rigo[1], Laura Silva Gauer[2], Luiz Eduardo de Costa Góes[4], Gabriel Cabeda Spalding Alves[5].

RESUMO

Objetivo: Analisar a evidência clínica e o racional neurobiológico do uso da cetamina assistida por psicoterapia no tratamento da depressão resistente. **Revisão bibliográfica:** A depressão resistente ao tratamento (DRT) caracteriza-se pela persistência de sintomas depressivos após falha em pelo menos dois tratamentos antidepressivos adequados, associando-se a prejuízos funcionais, sofrimento emocional prolongado e aumento do risco de suicídio. Terapias convencionais apresentam início de ação lento e resposta insuficiente em cerca de um terço dos pacientes, evidenciando a necessidade de intervenções rápidas e eficazes. A cetamina, antagonista do receptor NMDA, demonstrou induzir resposta antidepressiva rápida em doses subanestésicas por via intravenosa ou intranasal, com efeitos sustentados por dias ou semanas. Evidências iniciais sugerem que a cetamina pode reduzir recaídas, otimizar funcionalidade e prolongar benefícios, representando uma mudança de paradigma ao combinar melhora rápida de sintomas com impacto positivo na qualidade de vida e resiliência emocional. **Considerações finais:** A cetamina assistida por psicoterapia surge como estratégia promissora para DRT, oferecendo uma abordagem sinérgica entre farmacologia e psicoterapia, com potencial de redefinir o manejo clínico da depressão resistente e estimular o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas.

Palavras-chave: Depressão resistente, Cetamina, Psicoterapia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the clinical evidence and neurobiological rationale for the use of ketamine-assisted psychotherapy in the treatment of treatment-resistant depression. **Literature review:** Treatment-resistant depression (TRD) is characterized by the persistence of depressive symptoms after the failure of at least two adequate antidepressant treatments, and is associated with functional impairment, prolonged emotional suffering, and increased risk of suicide. Conventional therapies have a slow onset of action and are insufficiently effective in about one-third of patients, highlighting the need for rapid and effective interventions. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, has been shown to induce a rapid antidepressant response at subanesthetic doses administered intravenously or intranasally, with effects lasting days to weeks. Initial evidence suggests that ketamine may reduce relapse rates, optimize functionality, and prolong benefits, representing a paradigm shift by combining rapid symptom improvement with positive effects on quality of life and emotional resilience. **Final considerations:** Ketamine-assisted psychotherapy emerges as a promising strategy for TRD, offering a synergistic approach between pharmacology and psychotherapy, with the potential to redefine the clinical management of treatment-resistant depression and foster the development of new therapeutic modalities.

Keywords: Treatment-resistant depression, Ketamine, Psychotherapy.

[1] Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Erechim - RS.
[2] Atitus Educação, Passo Fundo - RS
[3] Pesquisadora Independente, Lajeado - RS.
[4] Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre – RS.
[5] Hospital Divina Providência, Porto Alegre - RS.

SUBMETIDO EM: 8/2025 | **ACEITO EM: 9/2025** | **PUBLICADO EM: 10/2025**

RESUMEN

Objetivo: Analizar la evidencia clínica y el fundamento neurobiológico del uso de la ketamina asistida con psicoterapia en el tratamiento de la depresión resistente. **Revisión bibliográfica:** La depresión resistente al tratamiento (DRT) se caracteriza por la persistencia de síntomas depresivos tras el fracaso de al menos dos tratamientos antidepresivos adecuados, asociándose con deterioro funcional, sufrimiento emocional prolongado y aumento del riesgo de suicidio. Las terapias convencionales presentan un inicio de acción lento y son insuficientemente eficaces en aproximadamente un tercio de los pacientes, lo que evidencia la necesidad de intervenciones rápidas y efectivas. La ketamina, un antagonista del receptor NMDA, ha demostrado inducir una respuesta antidepresiva rápida a dosis subanestésicas administradas por vía intravenosa o intranasal, con efectos sostenidos durante días o semanas. La evidencia inicial sugiere que la ketamina puede reducir las recaídas, optimizar la funcionalidad y prolongar los beneficios, representando un cambio de paradigma al combinar la mejora rápida de los síntomas con un impacto positivo en la calidad de vida y la resiliencia emocional. **Consideraciones finales:** La ketamina asistida con psicoterapia se presenta como una estrategia prometedora para la DRT, ofreciendo un enfoque sinérgico entre farmacología y psicoterapia, con potencial para redefinir el manejo clínico de la depresión resistente y estimular el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas.

Palabras clave: Depresión resistente, Ketamina, Psicoterapia.

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) e o transtorno depressivo persistente representam um grave problema de saúde pública, caracterizado por humor deprimido, anedonia, fadiga, sentimentos de inutilidade, alterações cognitivas e risco aumentado de suicídio. Para diagnóstico, utilizam-se critérios clínicos estabelecidos pelo Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), que incluem episódios depressivos por pelo menos duas semanas no TDM, ou sintomas persistentes por dois anos ou mais no transtorno depressivo persistente (MIHALJEVIC S, et al., 2020).

Quando há falha em responder a pelo menos dois tratamentos adequados com antidepressivos de classes diferentes, a condição é definida como depressão resistente ao tratamento (DRT) (KIM JW, et al., 2024). A DRT caracteriza-se pela persistência dos sintomas com prejuízo funcional e de qualidade de vida (ANAND A, et al., 2023).

A DRT está associada a taxas mais elevadas de incapacidade, sofrimento emocional prolongado e mortalidade por suicídio (KIM JW, et al., 2024; JELEN LA e STONE JM, 2021). Além dos sintomas centrais, afeta a produtividade, a interação social e o engajamento em atividades da vida diária. O impacto sobre a qualidade de vida é comparável ou superior ao observado em condições médicas crônicas graves, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes e rápidas (ANAND A, et al., 2023).

As terapias convencionais apresentam duas limitações principais: o início de ação lento e ausência de resposta em cerca de um terço dos pacientes (JELEN LA e STONE JM, 2021). Em contextos de risco agudo, como a presença de ideação suicida intensa, há urgência de intervenções de início rápido (PHILLIPS JL, et al., 2020). Nesse cenário, surgiram abordagens inovadoras capazes de promover melhora sintomática em horas, como a cetamina, cujo perfil farmacológico e clínico difere substancialmente dos agentes monoaminérgicos (KIM JW, et al., 2024; GLUE P, et al., 2024).

A cetamina, um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), é utilizada off-label para DRT desde o início dos anos 2000 (JELEN LA e STONE JM, 2021). Estudos mostram que doses subanestésicas administradas por via intravenosa ou intranasal podem induzir resposta antidepressiva rápida, sustentada por dias ou até uma semana em alguns casos (KIM JW, et al., 2024). Em alguns países, a esketamina intranasal já é aprovada para DRT e a forma racêmica segue em investigação clínica (GLUE P, et al., 2024).

A integração entre psicoterapia e substâncias psicoativas não é inédita. Ensaios clínicos com MDMA para transtorno de estresse pós-traumático e psilocibina para depressão maior mostram resultados promissores (MATHAI DS, et al., 2022). Comparativamente, a cetamina se destaca por seu status legal, disponibilidade

clínica e histórico de segurança consolidado ao longo de décadas de uso médico (DORE J et al., 2019). Apesar do avanço nas aplicações clínicas, o papel exato da psicoterapia no contexto do uso da cetamina ainda não está completamente elucidado.

Persistem questões sobre quais modalidades são mais eficazes e qual o momento ideal para consolidar ganhos terapêuticos (DROZDZ A, et al., 2022; MATHA DSI, et al., 2022). Evidências iniciais sugerem que a combinação pode reduzir risco de recaída, otimizar funcionalidade e prolongar benefícios, mas há necessidade de ensaios clínicos randomizados de maior escala para confirmação (WHINKIN E, et al., 2023; GLUE P, et al., 2024).

Do ponto de vista clínico, a possibilidade de combinar ação antidepressiva rápida com intervenções psicoterápicas profundas representa uma potencial mudança de paradigma no manejo da depressão resistente (MATHAI DS, et al., 2022; MIHALJEVIC S, et al., 2020). Ao transcender a mera redução de sintomas e buscar melhorias em qualidade de vida, resiliência emocional e funcionamento global, a KAP oferece um modelo que integra avanços farmacológicos e psicoterápicos de forma sinérgica (BRESS M, et al., 2023).

O presente trabalho teve como objetivo revisar e discutir a base conceitual, a evidência clínica e o racional neurobiológico para o uso da cetamina assistida por psicoterapia no tratamento da depressão resistente, comparando-a a outras abordagens psicodélico-assistidas e explorando suas implicações para a prática clínica e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Transtorno depressivo resistente

O transtorno depressivo resistente (TDR) é uma condição clínica caracterizada pela ausência de resposta satisfatória a, no mínimo, dois antidepressivos diferentes, administrados de forma adequada quanto à dose e duração. Essa condição acomete aproximadamente 30% dos pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), configurando-se como uma das formas mais graves e refratárias da doença. Os impactos do TDR incluem prejuízos funcionais significativos, maior risco de suicídio, hospitalizações recorrentes e elevado consumo de recursos em saúde, o que evidencia a urgência em se buscar alternativas terapêuticas mais eficazes (MCINTYRE RS, et al., 2021).

Os tratamentos convencionais, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), muitas vezes não proporcionam a remissão completa dos sintomas em pacientes com TDR. A psicoterapia, quando utilizada isoladamente, apresenta benefícios limitados diante de quadros graves e persistentes. Além disso, o início de ação tardio dos antidepressivos tradicionais contribui para a frustração do paciente. Os efeitos adversos associados favorecem a descontinuidade do tratamento (KAJUMBA MM, et al., 2024).

Nesse contexto, novas abordagens têm sido exploradas. Entre elas, destaca-se a cetamina, um antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), tradicionalmente utilizado como anestésico, promove uma rápida liberação de glutamato, ativa receptores AMPA e aumenta a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), estimulando a neuroplasticidade e a sinaptogênese, processos que são comprometidos em pacientes com depressão. Além disso, a cetamina exerce efeitos anti-inflamatórios, melhora a transmissão dopaminérgica e favorece a desinibição cortical, mecanismos que reforçam sua eficácia antidepressiva (BATIEVSKY D, et al., 2023).

Evidências clínicas têm reforçado o potencial da cetamina no tratamento do TDR. De acordo com Glue P, et al. (2024), um estudo duplo-cego demonstrou que doses intramusculares de 0,5 e 1,0 mg/kg foram capazes de reduzir significativamente os escores de depressão e ansiedade, com efeitos observáveis já na primeira hora após a administração e persistentes por até sete dias.

Essa resposta rápida contrasta com a latência de ação típica dos antidepressivos convencionais e representa um avanço promissor no manejo da depressão resistente. Além da administração isolada, cresce o interesse na associação entre cetamina e psicoterapia, abordagem conhecida como psicoterapia assistida

por cetamina (PAC). Batievsky D, et al. (2023) conduziram um estudo piloto observacional com pacientes portadores de depressão maior e dor crônica. Avaliaram duas modalidades de PAC: uma abordagem psicodélica, administração de dose alta via intramuscular 24 horas antes da sessão, e uma abordagem psicolítica, dose baixa via sublingual durante a sessão. Ambas mostraram melhora nos sintomas de depressão e dor, com resultados mais robustos observados na modalidade psicodélica.

Essa sinergia entre os efeitos neurobiológicos da cetamina e a atuação da psicoterapia é sustentada por modelos como o processo de mudança, que propõem que substâncias psicodélicas podem ampliar a eficácia de intervenções psicoterapêuticas ao aumentar temporariamente a maleabilidade cognitiva e emocional dos pacientes (MCINTYRE RS, et al., 2023; BATIEVSKY D, et al., 2023).

Mecanismo de ação da cetamina

A cetamina atua principalmente como antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato, pertencente ao sistema glutamatérgico, cuja hiperatividade tem sido associada à fisiopatologia da depressão resistente. Ao inibir os receptores NMDA nos interneurônios GABAérgicos, há uma desinibição dos neurônios glutamatérgicos piramidais, resultando em aumento da liberação de glutamato na fenda sináptica, o que contribui para sua ação ansiolítica e antidepressiva (YERMUS R, et al., 2024; GOMES A e NOVAIS F, 2025; KEW B, et al., 2023).

Esse aumento estimula receptores AMPA pós-sinápticos, desencadeando uma cascata de sinalização intracelular que culmina na ativação da via mTOR (mammalian target of rapamycin), fundamental para a síntese de proteínas sinápticas e a formação de novas conexões neuronais, possibilitando a restauração de circuitos comprometidos em pacientes com depressão resistente (MATHAI DS, et al., 2022; KUPFERBERG A e HASLER G, 2024; YERMUS R, et al., 2024).

Estudos indicam que, apesar de seu efeito antidepressivo rápido e promissor, a cetamina utilizada isoladamente apresenta benefícios de curta duração, com recaídas comuns entre 18 e 41 dias após o fim do tratamento (KEW B, et al., 2023). Essa limitação tem levado à recomendação de associar a administração do fármaco a diferentes abordagens psicoterápicas, estratégia que contribui para prolongar e potencializar seus efeitos terapêuticos (WHINKIN E, et al., 2023; YERMUS R, et al., 2024).

Outro ponto relevante é que o seu uso pode estar relacionado a efeitos adversos, como náuseas, tonturas, hipertensão e episódios de dissociação intensa, considerados clinicamente relevantes por afetarem a segurança do paciente e a continuidade terapêutica (KEW B, et al., 2023). Nesse contexto, embora apresente eficácia rápida e relevante, a cetamina exige protocolos combinados e acompanhamento rigoroso para garantir a manutenção dos efeitos terapêuticos e a segurança do paciente (GOMES A e NOVAIS F, 2025; KEW B, et al., 2023).

Os efeitos neuroplásticos promovidos pela cetamina incluem a reversão da atrofia sináptica em regiões como o córtex pré-frontal e o hipocampo, e a normalização de circuitos disfuncionais relacionados à regulação emocional. Essas modificações estruturais e funcionais são consideradas bases biológicas para a rápida melhora clínica observada em pacientes com depressão resistente, frequentemente dentro de horas após a administração da droga. Esses efeitos, embora intensos, tendem a ter duração média de sete a dez dias, o que reforça a proposta de integração com psicoterapia durante essa janela de plasticidade aumentada (MATHAI DS, et al., 2022).

Além disso, estados dissociativos induzidos pela cetamina são apontados como potencialmente facilitadores de introspecção, promovendo um distanciamento momentâneo de padrões cognitivos rígidos e negativos, condição considerada ideal para intervenções psicoterapêuticas. O processo estimula maior flexibilidade cognitiva e metacognição, permitindo que o paciente observe seus pensamentos com menor fusão emocional e maior abertura à mudança (BOTTEMANNE H, et al., 2022).

A cetamina apresenta um início de ação antidepressiva rápido, com melhora clínica perceptível entre 30 minutos e 2 horas após a administração. Esse efeito a torna especialmente útil em casos graves, como depressão resistente e ideação suicida (GOMES A e NOVAIS F, 2025; KEW B, et al., 2023; YERMUS R, et

al., 2024). No entanto, seus efeitos são geralmente transitórios quando utilizada isoladamente, com recaídas frequentemente observadas dias após o término do tratamento (KEW B, et al., 2023).

Por isso, tem-se recomendado a associação da cetamina com abordagens psicoterapêuticas, como forma de prolongar e intensificar seus benefícios terapêuticos. Estudos mostram que, quando combinada à psicoterapia, especialmente em protocolos com sessões repetidas, os efeitos positivos podem ser mantidos por aproximadamente três meses (WHINKIN E, et al., 2023; YERMUS R, et al., 2024).

Psicoterapia assistida por Cetamina

A psicoterapia assistida por cetamina utiliza os efeitos dissociativos do fármaco em doses subanestésicas, que podem variar de efeitos psicoativos até profundas experiências de dissolução do ego, inseridos em um ambiente terapêutico para promover uma ampliação da consciência subjetiva e maior clareza psíquica (WOLFSON P, et al., 2024).

Desenvolvida ao longo de mais de cinco anos, a PAC integra o uso da cetamina com acompanhamento psicoterapêutico, sendo diferente do uso intravenoso isolado adotado inicialmente por pesquisadores na década de 1990. Enquanto os estudos focavam em eliminar os efeitos psicodélicos da substância, a PAC reconhece esses efeitos como parte essencial do tratamento (DORE J, et al., 2019). A combinação entre cetamina e psicoterapia pode reduzir a dor física, principalmente dor crônica ou neuropática. Além disso, contribui para o alívio de sintomas emocionais, como ansiedade e depressão, fortalece o vínculo terapêutico e apoia a manutenção da abstinência em dependentes, especialmente quando há suporte psicoterapêutico contínuo (DROZDZ SJ, et al., 2022).

A psicoterapia assistida por cetamina difere-se da abordagem convencional, sendo essencial que o processo terapêutico seja orientado pela experiência subjetiva do paciente. As sessões de PAC tendem a durar cerca de 3 horas, contando o início do efeito terapêutico, pico de ação e atenuação do efeito para liberação do consultório (WOLFSON P, et al., 2024). Integrando cetamina e psicoterapia em um mesmo processo terapêutico, a abordagem promove estados de consciência alterados que facilitam o autoconhecimento, a redução da negatividade e o enfrentamento de traumas.

O tratamento inicia com doses sublinguais para induzir um estado alterado de consciência e pode evoluir para aplicações intramusculares, gerando experiências profundas de transformação. As sessões são longas e ocorrem em um contexto protegido e receptivo, onde a construção de vínculos de confiança entre terapeuta e paciente é essencial para a efetividade do cuidado (DORE J, et al., 2019).

A administração de cetamina tem se mostrado como medicamento ideal para uso clínico em psicoterapia assistida devido às suas características particulares, como a duração da ação, permitindo aplicações eficazes em ambientes de consultório. A chave para o sucesso do tratamento é avaliar a sensibilidade individual do paciente à cetamina. Os profissionais seguem um protocolo para determinar a dose ideal conforme o efeito terapêutico desejado, iniciando com uma dose baixa e realizando titulações ascendentes progressivas até alcançar a resposta adequada. Vale destacar que a titulação é sempre unidirecional, ou seja, a dose pode ser aumentada conforme necessário, porém não é recomendada a redução da dose já administrada (WOLFSON P, et al., 2024).

A psicoterapia pode prolongar e potencializar os efeitos terapêuticos da cetamina, sendo mais eficaz quando combinada à farmacoterapia. A cetamina tem sido estudada como facilitadora da psicoterapia em diversos transtornos, como depressão e ansiedade. Sua ação pode envolver aumento da neuroplasticidade, regulação do córtex pré-frontal, extinção de memórias dolorosas. Além disso, os efeitos psicodélicos podem ser benéficos, promovendo novas reformulações emocionais e maior bem-estar. A dosagem pode ser escalonada para alcançar diferentes níveis de dissociação, incluindo estados extracorpóreos, caracterizados por fenômenos de despersonalização nos quais ocorre uma descontinuidade temporária entre a consciência e a percepção corporal (DROZDZ SJ, et al., 2022).

Buscando descobrir se a cetamina possui efeito dose-dependente e se alteram dependendo da via de administração, estudos relatados na literatura científica comparam os resultados entre duas abordagens da

psicoterapia assistida por cetamina: a abordagem psicodélica, que se refere a altas doses de injeções intramusculares de cetamina seguidas por sessões de terapia 24 horas depois, versus a abordagem psicolítica, que utiliza baixas doses de cetamina administradas via sublingual durante as sessões de terapia. Como resultado dessa pesquisa, observou-se que ambos os grupos apresentaram melhora significativa, apesar de o grupo submetido à abordagem psicodélica apresentar melhora mais significativa e consciente, corroborando a maior eficácia dessa abordagem, segundo o estudo (BATIEVSKY D, et al., 2023).

Sob esse mesmo viés, outros estudos mostram que a cetamina via intramuscular apresenta maior biodisponibilidade do que as pastilhas de cetamina sublingual, além de exercer efeitos terapêuticos mais intensos, sendo ideal para a psicoterapia assistida por cetamina (YEUNG A, et al., 2023). Estudos comprovam que indivíduos com Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), caracterizada pela ausência de resposta a antidepressivos convencionais, em testes com cetamina, apresentaram-se mais seguros para enfrentar traumas e bloqueios, obtendo informações sobre as causas profundas de sua depressão, experimentando um maior senso de unidade, interconexão e espiritualidade. Esses resultados foram atribuídos ao rápido efeito da cetamina (BATIEVSKY D, et al., 2023).

Embora ainda não exista uma abordagem padrão para a aplicação do PAC, é de suma importância preparar o paciente e apoiá-lo durante a administração da cetamina, além de oferecer sessões de psicoterapia de acompanhamento para estender os efeitos positivos e atenuar negativos (DROZDZ SJ, et al., 2022). A cetamina em doses subanestésicas têm se mostrado eficaz como um medicamento alternativo no paradigma psiquiátrico, proporcionando efeito imediato e grande potencial para a redução rápida da ideação suicida. Além disso, em uso intermitente, apresentou efeitos colaterais mínimos e curta duração de ação, concluindo-se como psicodélico ideal para uso clínico (WOLFSON P, et al., 2024).

A PAC tem se mostrado eficaz no tratamento da depressão, promovendo alívio rápido dos sintomas e potencializando o processo psicoterapêutico ao intensificar o engajamento e a adesão do paciente. O acompanhamento contínuo prolonga os efeitos e facilita a incorporação das mudanças no cotidiano, favorecendo resultados sustentáveis.

Além disso, doses elevadas, sessões frequentes e psicoterapia prolongada aumentam a durabilidade dos benefícios. Dessa forma, a PAC atende a uma necessidade clínica importante, sendo também eficaz em transtornos complexos e comórbidos de dor, proporcionando melhorias duradouras na saúde física e mental (DROZDZ SJ, et al., 2022).

Segurança, efeitos adversos e considerações éticas

A cetamina tem se destacado como uma alternativa terapêutica relevante para indivíduos com depressão resistente, especialmente no contexto da psicoterapia assistida. Entretanto, seus efeitos adversos mais comuns incluem dissociação, náuseas, alucinações transitórias e aumento da pressão arterial, exigindo cuidados específicos durante a administração (REIFF CM, 2020). A dissociação, por exemplo, pode gerar desconforto se não for devidamente manejada, o que reforça a necessidade de um ambiente seguro e acompanhamento profissional adequado (DORE J, 2019).

O uso contínuo ou repetido da cetamina levanta preocupações relacionadas à tolerância, dependência psicológica e efeitos neuropsiquiátricos a longo prazo, sobretudo fora de protocolos clínicos bem estabelecidos (MORGAN CJ, 2012). Apesar de o risco de dependência ser considerado baixo em ambientes supervisionados, o potencial de uso recreativo contribui para o estigma e exige cautela. Por isso, é indicado limitar o número de aplicações e garantir acompanhamento clínico contínuo (SCHAK KM, 2016).

Além das questões clínicas, a administração da cetamina envolve implicações éticas e legais. Em muitos países, seu uso terapêutico requer regulamentação específica e autorização institucional. Outro aspecto fundamental é a preparação do paciente e do ambiente terapêutico — o chamado "set and setting", que pode ser traduzido como preparo psicológico e ambiental — que influencia diretamente os resultados da experiência e a segurança do procedimento. A criação de um espaço estruturado, com suporte psicológico antes, durante e após a sessão, é considerada essencial para minimizar riscos e maximizar benefícios terapêuticos (REIFF CM, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A psicoterapia assistida por cetamina desponta como uma estratégia terapêutica promissora para a depressão resistente ao tratamento, ao combinar os efeitos antidepressivos rápidos da cetamina com os benefícios prolongados da psicoterapia. As evidências apontam para maior neuroplasticidade, redução nas taxas de recaída e melhores desfechos clínicos em comparação ao uso isolado da cetamina. Contudo, ainda existem desafios relacionados à padronização de protocolos, segurança a longo prazo e definição das modalidades psicoterapêuticas mais eficazes. Assim, embora represente uma mudança de paradigma no manejo da depressão resistente, a consolidação dessa abordagem depende de ensaios clínicos randomizados de grande escala que confirmem sua eficácia e segurança.

REFERÊNCIAS

1. ANAND A, et al. The sustained antidepressant effect of ketamine-assisted psychotherapy. Journal of Affective Disorders, 2023; 345: 1–10.
2. BATIEVSKY D, et al. Ketamine-assisted psychotherapy treatment of chronic pain and comorbid depression: a pilot study of two approaches. Frontiers in Pain Research, 2023; 4: 1127863.
3. BOTTEMANNE H, et al. Dissociative states as a facilitator of cognitive flexibility in ketamine treatment. Frontiers in Psychology, 2022; 13: 865432.
4. BRESS M, et al. Integrating ketamine and psychotherapy: clinical perspectives and patient outcomes. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2023; 43(2): 75–83.
5. DORE J, et al. Ketamine-assisted psychotherapy: A systematic narrative review of the literature. Journal of Psychedelic Studies, 2019; 3: 14–28.
6. DORE J, et al. Ketamine assisted psychotherapy (KAP): Patient demographics, clinical data and outcomes in three large practices administering ketamine with psychotherapy. Journal of Psychoactive Drugs, 2019; 51(2): 189–198.
7. DROZDZ SJ, et al. Ketamine assisted psychotherapy: A systematic narrative review of the literature. Journal of Pain Research, 2022; 15: 1691-1706.
8. GLUE P, et al. Ketamine for treatment-resistant major depressive disorder: A double-blind active-controlled crossover study. Journal of Psychopharmacology, 2024; 38(2): 162–167.
9. GOMES A e NOVAIS F. Advances in ketamine-assisted psychotherapy for resistant depression: Clinical evidence and safety concerns. Psychiatry Research, 2025; 330: 115602.
10. JELEN LA e STONE JM. Ketamine for depression. International Review of Psychiatry, 2021; 33(3): 207–228.
11. KAJUMBA MM, et al. Treatment-resistant depression: Molecular mechanisms and management. Molecular Biomedicine, 2024; 5(1): 43.
12. KEW B, et al. Relapse patterns following ketamine therapy for treatment-resistant depression: A systematic review. Journal of Affective Disorders, 2023; 326: 123–131.
13. KUPFERBERG A e HASLER G. Glutamatergic modulation in treatment-resistant depression: Ketamine and beyond. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2024; 120: 110670.
14. MATHAI DS, et al. Ketamine's neuroplastic effects in treatment-resistant depression: Mechanisms and clinical translation. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2022; 137: 104651.
15. MCINTYRE RS, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. American Journal of Psychiatry, 2021; 178(5): 383–399.
16. MIHALJEVIC S, et al. Clinical experience with ketamine in treatment-resistant depression: Efficacy and safety considerations. Journal of Clinical Psychiatry, 2020; 81(5): 2013456.
17. MORGAN CJ, et al. Ketamine use: A review. Addiction, 2012; 107: 27–38.
18. PHILLIPS JL, et al. Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: A randomized controlled trial. American Journal of Psychiatry, 2020; 177(5): 411–421.
19. REIFF CM, et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. American Journal of Psychiatry, 2020; 177: 391–410.
20. SCHAK KM, et al. Safety and tolerability of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. Journal of Affective Disorders, 2016; 197: 267–274.
21. WHINKIN E, et al. Combining ketamine with psychotherapy: Prolonging antidepressant effects. Journal of Psychiatric Research, 2023; 157: 224–232.
22. WOLFSON P e VAID G. Ketamine-assisted psychotherapy, psychedelic methodologies, and the impregnable value of the subjective: A new and evolving approach. Frontiers in Psychiatry, 2023; 15: 1209419.
23. YERMUS R, et al. Efficacy of ketamine-assisted psychotherapy in treatment-resistant depression: A multicenter clinical trial. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2024; 44(1): 12–21.
24. YEUNG A, et al. Pharmacotherapy and ketamine assisted psychotherapy for treatment-resistant depression: A patient with lifelong self-doubt and self-criticism. Journal of Clinical Psychiatry, 2023; 84(3).