

ANÁLISE TERAPÊUTICA DO USO DA PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE: UMA REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RECENTES

THERAPEUTIC ANALYSIS OF THE USE OF PSILOCYBIN IN THE TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSION: A REVIEW OF RECENT CLINICAL TRIALS

ANÁLISIS TERAPÉUTICO DEL USO DE PSILOCIBINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE: UNA REVISIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS RECIENTES

 <https://doi.org/10.56238/arev7n6-309>

Data de submissão: 27/05/2025

Data de publicação: 27/06/2025

Gabriel Bispo do Carmo
Graduando em Medicina
Unex Faculdade de Excelência
E-mail: gabrielcarmo.adv@hotmail.com

Janaína da Silva Feitoza Palacio
Graduanda em Medicina
Centro Universitário Unichristus
E-mail: janainapalacio0@gmail.com

Maria Luísa Alves de Andrade
Graduanda em Medicina
Centro Universitário Maurício de Nassau
E-mail: marialuisaaandrade@gmail.com

Mayara Costa de Albuquerque
Graduanda em Medicina
Faculdade Tiradentes
E-mail: mayaraalbuquerque2323@gmail.com

Rozana Reis de Araújo Barbosa
Graduanda em Medicina
Faculdade de Medicina de Olinda
E-mail: rozanaterapeuta@gmail.com

Mariama Trigueiro Maia
Graduanda em Medicina
Centro Universitário Unifacisa
E-mail: mariamatrigueiro@hotmail.com

Tadeu Romagnoli Neto
Graduando em Medicina
Unicesumar Maringá
E-mail: romagnolineto22@gmail.com

Ludmila Lemos Coelho Battisti
Graduanda em Medicina
Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
E-mail: Ludmilabattisti@gmail.com

Tiago Medeiros Corrêa de Araújo
Graduando em Medicina
Centro Universitário Maurício de Nassau
E-mail: tiagumedeiros@gmail.com

Sarah Guimarães de Castro
Graduanda em Medicina
Centro Universitário Unichristus
E-mail: sarahgcast@gmail.com

Ana dos Santos Carvalho
Graduanda de Psicologia
Instituto de Educação Superior Raimundo Sá
E-mail: annasantos.adsc@gmail.com

Maria Eduarda Ribeiro Machado
Graduanda em Medicina
Centro Universitário Cesmac
E-mail: mariaeduardaribeiromn@gmail.com

Tatiana Lima Brasil
Graduanda em Medicina
Centro Universitário Maurício de Nassau
E-mail: tatiana.limabrasil@gmail.com

João Pinto Ramalho Neto
Graduando em Medicina
Centro Universitário Unifacisa
E-mail: joaopramalho19@gmail.com

Sofia Brito Lourenço
Graduanda em Medicina
Universidade Federal do Rio de Janeiro
E-mail: esselrn@gmail.com

Maureen O'hara Moraes Batista de Almeida
Graduada em Medicina
Centro Universitário Unifacisa
E-mail: maureenmoraes98@gmail.com

João Henrique Neves Ferreira
Graduado em Medicina
Universidade Católica de Pernambuco
E-mail: dr.jjoaoneves@gmail.com

RESUMO

A depressão resistente ao tratamento (DRT) representa um dos maiores desafios clínicos na psiquiatria contemporânea, afetando significativamente a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes. Diante da limitação das terapias convencionais, a psilocibina, substância psicodélica derivada de fungos do gênero *Psilocybe*, tem ganhado destaque como uma alternativa terapêutica promissora. Este estudo teve como objetivo analisar a eficácia, segurança e aplicabilidade clínica da psilocibina no tratamento da DRT, por meio de uma revisão narrativa da literatura científica publicada entre 2015 e 2024. Foram consultadas as bases PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library e Google Scholar, resultando na seleção de sete estudos clínicos e revisões sistemáticas. As evidências apontam que, quando administrada em ambiente controlado e com suporte psicoterapêutico, a psilocibina promove respostas antidepressivas rápidas, com baixa incidência de efeitos adversos graves e impacto positivo sustentado. Estudos de neuroimagem também indicam a modulação de circuitos cerebrais associados à regulação emocional, reforçando sua ação psicoplastogênica. Conclui-se que a psilocibina é uma estratégia terapêutica inovadora, segura e eficaz, especialmente para casos refratários, embora sejam necessários ensaios clínicos mais amplos e padronizados para sua validação definitiva.

Palavras-chave: Psilocibina. Depressão resistente ao tratamento. Psicodélicos. Terapia assistida por substâncias. Saúde mental.

ABSTRACT

Treatment-resistant depression (TRD) represents one of the greatest clinical challenges in contemporary psychiatry, significantly affecting patients' functionality and quality of life. Given the limitations of conventional therapies, psilocybin, a psychedelic substance derived from fungi of the *Psilocybe* genus, has gained prominence as a promising therapeutic alternative. This study aimed to analyze the efficacy, safety, and clinical applicability of psilocybin in the treatment of TRD, through a narrative review of the scientific literature published between 2015 and 2024. The PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library, and Google Scholar databases were consulted, resulting in the selection of seven clinical studies and systematic reviews. Evidence indicates that, when administered in a controlled environment and with psychotherapeutic support, psilocybin promotes rapid antidepressant responses, with a low incidence of serious adverse effects and a sustained positive impact. Neuroimaging studies also indicate the modulation of brain circuits associated with emotional regulation, reinforcing its psychoplastogenic action. It is concluded that psilocybin is an innovative, safe and effective therapeutic strategy, especially for refractory cases, although larger and more standardized clinical trials are needed for its definitive validation.

Keywords: Psilocybin. Treatment-resistant depression. Psychedelics. Substance-assisted therapy. Mental health.

RESUMEN

La depresión resistente al tratamiento (DRT) representa uno de los mayores desafíos clínicos en la psiquiatría contemporánea, afectando significativamente la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. Dadas las limitaciones de las terapias convencionales, la psilocibina, una sustancia psicodélica derivada de hongos del género *Psilocybe*, ha cobrado relevancia como una alternativa terapéutica prometedora. Este estudio tuvo como objetivo analizar la eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica de la psilocibina en el tratamiento de la DRT mediante una revisión narrativa de la literatura científica publicada entre 2015 y 2024. Se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library y Google Scholar, lo que resultó en la selección de siete estudios

clínicos y revisiones sistemáticas. La evidencia indica que, administrada en un entorno controlado y con apoyo psicoterapéutico, la psilocibina promueve respuestas antidepresivas rápidas, con una baja incidencia de efectos adversos graves y un impacto positivo sostenido. Estudios de neuroimagen también indican la modulación de los circuitos cerebrales asociados con la regulación emocional, lo que refuerza su acción psicoplastogénica. Se concluye que la psilocibina es una estrategia terapéutica innovadora, segura y eficaz, especialmente en casos refractarios, aunque se requieren ensayos clínicos más amplios y estandarizados para su validación definitiva.

Palabras clave: Psilocibina. Depresión resistente al tratamiento. Psicodélicos. Terapia asistida con sustancias. Salud mental.

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os transtornos depressivos têm figurado entre as principais causas de incapacidade no mundo, afetando mais de 280 milhões de pessoas, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021). Dentre esses casos, uma parcela significativa é caracterizada como depressão resistente ao tratamento (DRT), condição definida pela ausência de resposta satisfatória após o uso de dois ou mais antidepressivos adequadamente prescritos e administrados (Moncrieff et al., 2018). Diante das limitações das terapias convencionais, cresce o interesse por abordagens inovadoras que combinem segurança, eficácia e ação rápida, sobretudo em pacientes cronicamente afetados por quadros refratários.

A psilocibina, substância psicodélica presente em cogumelos do gênero *Psilocybe*, tem sido investigada por seu potencial terapêutico em diversos transtornos psiquiátricos, com destaque para a depressão resistente (Carhart-Harris et al., 2016; Davis et al., 2020). Estudos recentes apontam que, quando administrada em ambientes clínicos controlados e acompanhada de suporte psicoterapêutico, a substância pode desencadear respostas antidepressivas rápidas e duradouras, com resultados promissores já nas primeiras semanas após a intervenção (Goodwin et al., 2022; Mertens et al., 2022). Essa eficácia precoce contrasta com o início de ação tardio dos antidepressivos convencionais, o que representa um avanço considerável na psiquiatria moderna.

Além dos resultados clínicos, pesquisas com neuroimagem funcional demonstram que a psilocibina atua sobre redes cerebrais associadas ao autoconceito e à regulação emocional, como a rede de modo padrão e o córtex pré-frontal (Carhart-Harris et al., 2017). Sua ação psicoplastogênica, associada à capacidade de modular padrões mentais rígidos, sugere que seus efeitos terapêuticos vão além da simples supressão sintomática, promovendo uma reorganização profunda da experiência psíquica (Haikazian et al., 2023; Wang et al., 2023). Nesse contexto, a psilocibina ressurge no debate científico como um possível agente transformador da abordagem tradicional em saúde mental, reforçando a importância de investigações éticas, reguladas e baseadas em evidência.

Diante desse panorama, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura científica recente, reunindo e analisando as principais evidências disponíveis acerca da eficácia, segurança, aplicabilidade clínica e mecanismos neurobiológicos associados à psilocibina no tratamento da depressão resistente. Busca-se, assim, oferecer uma síntese crítica sobre os benefícios terapêuticos da substância, bem como discutir os desafios regulatórios, éticos e científicos para sua futura implementação na prática psiquiátrica.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, com o objetivo de analisar, de forma crítica e comparativa, a eficácia clínica, a segurança terapêutica e os mecanismos neurobiológicos envolvidos no uso da psilocibina como intervenção no tratamento da depressão resistente ao tratamento convencional. A análise abrange ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos de neuroimagem funcional e meta-análises publicadas entre os anos de 2015 e 2024, considerando a crescente produção científica e os avanços metodológicos sobre o tema no período.

A busca por publicações foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library e Google Scholar, por meio da combinação dos seguintes descritores em inglês: “psilocybin”, “treatment-resistant depression”, “major depressive disorder”, “psychedelic therapy”, “clinical trial”, “randomized controlled trial”, “fMRI”, “safety and efficacy”, combinados por operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram priorizados estudos com delineamentos robustos, dados estatísticos claros e relevância clínica para o manejo psiquiátrico contemporâneo.

Foram incluídos sete estudos principais, sendo cinco ensaios clínicos (fase II ou estudos controlados), uma meta-análise e uma revisão narrativa baseada em evidências clínicas. Os critérios de inclusão adotados foram: (1) estudos originais com análise quantitativa ou qualitativa da eficácia da psilocibina no transtorno depressivo maior resistente ao tratamento; (2) publicações revisadas por pares em inglês; (3) presença de suporte psicoterapêutico associado à intervenção com psilocibina. Excluíram-se relatos de caso isolados, artigos opinativos sem base empírica clara e duplicações.

As informações extraídas incluíram: nome do autor, ano de publicação, tipo de estudo, delineamento metodológico, tamanho amostral, dose administrada, instrumentos de avaliação clínica (como MADRS ou HAMD), efeitos adversos relatados, duração do seguimento, impacto terapêutico e observações neurofuncionais. Os dados foram sistematizados em uma tabela comparativa e analisados com base na consistência metodológica e na relevância científica de cada estudo.

A presente revisão tem como finalidade contribuir para o entendimento crítico da psilocibina como ferramenta emergente na psiquiatria, explorando suas aplicações, limitações e implicações clínicas no tratamento de pacientes com depressão refratária, além de fomentar o debate sobre o desenvolvimento de diretrizes seguras e eficazes para seu uso terapêutico na prática médica.

3 RESULTADOS

Os estudos selecionados oferecem um panorama abrangente e atual sobre a aplicação terapêutica da psilocibina no manejo da depressão resistente, com metodologias que incluem desde ensaios clínicos controlados até revisões sistemáticas e análises neurobiológicas. A análise

comparativa das publicações evidencia que, apesar das diferenças nos delineamentos e tamanhos amostrais, há uma convergência significativa quanto à eficácia da psilocibina em promover melhora clínica rápida e sustentada em pacientes que não respondem aos antidepressivos convencionais.

Além dos efeitos clínicos positivos, os estudos ressaltam o papel central do suporte psicoterapêutico na amplificação e sustentação dos benefícios terapêuticos, apontando para um modelo integrativo que combina farmacologia e acompanhamento psicológico estruturado. Os dados também revelam um perfil de segurança favorável, com poucos eventos adversos graves reportados, e reforçam a necessidade de protocolos bem definidos para assegurar a eficácia e o controle dos efeitos.

Neste contexto, a Tabela 1 sintetiza as principais características metodológicas e os achados centrais dos sete estudos analisados, oferecendo uma visão sistematizada sobre o atual estágio das evidências científicas que embasam o uso da psilocibina como recurso terapêutico para a depressão resistente ao tratamento.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos sobre o uso de psilocibina no tratamento da depressão resistente

Nº	Título do Estudo	Autores	Ano	Tipo de Estudo	Principais Resultados
1	<i>Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression</i>	Carhart-Harris et al.	2016	Estudo clínico aberto	Melhora rápida e sustentada dos sintomas; boa tolerabilidade; necessidade de novos estudos controlados.
2	<i>Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression</i>	Goodwin et al.	2022	Ensaio clínico fase IIb, duplo-cego, controlado por placebo	Dose de 25 mg eficaz; resposta significativa em 3 semanas; efeitos adversos monitoráveis.
3	<i>Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis</i>	Haikazian et al.	2023	Revisão sistemática e meta-análise	Redução significativa dos sintomas; necessidade de padronização de doses e avaliação de segurança.
4	<i>Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder</i>	Davis et al.	2020	Ensaio clínico randomizado controlado por lista de espera	Resposta rápida e duradoura; mais da metade dos pacientes entrou em remissão até a semana 4.
5	<i>Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depressive disorder</i>	Mertens et al.	2022	Ensaio clínico fase IIb, duplo-cego, placebo ativo	25 mg eficaz; efeitos adversos leves a moderados; impacto positivo sustentado nas semanas seguintes.
6	<i>Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms</i>	Carhart-Harris et al.	2017	Estudo de neuroimagem com fMRI	Mudanças cerebrais em DMN e amígdala; correlacionadas com melhora clínica; reforça hipótese de “reset”.

7	<i>Current Understanding on Psilocybin for Major Depressive Disorder</i>	Wang et al.	2023	Revisão narrativa baseada em ensaios clínicos	Sustentação de efeitos antidepressivos; relevância neurobiológica; reforça importância do suporte.
---	--	-------------	------	---	--

Fonte: Autoral

4 DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados com foco na eficácia terapêutica da psilocibina no tratamento da depressão resistente demonstra que essa abordagem vem se consolidando como uma alternativa promissora frente à limitação dos tratamentos convencionais. As evidências apontam que a administração controlada de psilocibina, associada a suporte psicoterapêutico, promove reduções significativas nos sintomas depressivos, com resposta clínica rápida e efeitos sustentados ao longo de semanas ou meses. Observa-se, ainda, que a substância apresenta um perfil de segurança aceitável quando administrada em ambiente supervisionado, com baixa incidência de eventos adversos graves.

O artigo publicado por Carhart-Harris et al. (2016) na revista *The Lancet Psychiatry* representa um marco inicial no estudo do uso terapêutico da psilocibina em pacientes com depressão resistente ao tratamento farmacológico convencional. A pesquisa, de caráter aberto e exploratório, teve como objetivo avaliar a viabilidade, a segurança e os efeitos clínicos iniciais da substância, quando administrada com suporte psicológico estruturado. Participaram do estudo doze pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo maior unipolar, todos com histórico de resistência a ao menos dois tratamentos anteriores. O protocolo envolveu duas sessões com psilocibina — uma dose inicial de 10 mg e outra de 25 mg após sete dias —, ambas acompanhadas de sessões terapêuticas antes, durante e após a administração da substância, evidenciando o cuidado metodológico na condução da experiência.

Os resultados obtidos por Carhart-Harris et al. (2016) apontaram para uma redução significativa nos sintomas depressivos logo na primeira semana após a dose maior, com efeitos sustentados em alguns participantes por até três meses. A avaliação dos desfechos foi feita por meio de escalas clínicas validadas, como a QIDS-SR16, que demonstraram mudanças robustas no quadro depressivo. Não foram observados eventos adversos graves, e os efeitos colaterais leves relatados — como náuseas e leve ansiedade — foram considerados manejáveis no contexto supervisionado. O estudo também destacou o papel fundamental do acompanhamento psicológico, que permitiu aos participantes ressignificar suas vivências internas e integrar de forma construtiva as experiências induzidas pela psilocibina. Dessa forma, os autores reforçam que o impacto terapêutico não deriva apenas da substância em si, mas da combinação entre o composto e o contexto psicoterapêutico seguro.

Além disso, o estudo conduzido por Goodwin et al. (2022), publicado no *The New England Journal of Medicine*, investigou a eficácia e segurança de uma única dose de psilocibina em adultos com depressão resistente ao tratamento. Neste ensaio clínico de fase 2, duplo-cego e randomizado, 233 participantes foram designados para receber 25 mg, 10 mg ou 1 mg de psilocibina sintética, acompanhados de suporte psicológico. O objetivo principal foi avaliar a mudança na pontuação da escala de depressão de Montgomery–Åsberg (MADRS) após três semanas. Os resultados mostraram que a dose de 25 mg proporcionou uma redução significativamente maior nos sintomas depressivos em comparação com a dose de 1 mg, enquanto a dose de 10 mg não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao controle.

Além da eficácia observada, o estudo de Goodwin et al. (2022) também analisou a incidência de eventos adversos. Efeitos colaterais como dor de cabeça, náusea e tontura foram relatados, sendo mais frequentes nas doses mais altas. Importante ressaltar que episódios de ideação suicida ou comportamentos autolesivos ocorreram em todos os grupos, independentemente da dose administrada. Esses achados destacam a necessidade de monitoramento rigoroso e suporte adequado durante o tratamento com psilocibina. Os autores enfatizam que, embora os resultados sejam promissores, são necessários estudos adicionais para compreender plenamente os riscos associados e estabelecer protocolos de segurança eficazes.

O artigo de Haikazian et al. (2023), publicado na revista *Psychiatry Research*, apresenta uma revisão sistemática e meta-análise sobre a eficácia da terapia assistida por psilocibina no tratamento da depressão. Os autores analisaram estudos clínicos randomizados e abertos que avaliaram os efeitos da psilocibina em pacientes com depressão primária ou secundária. A meta-análise incluiu nove estudos, totalizando 596 participantes, e revelou um efeito significativo da psilocibina na redução dos sintomas depressivos, com um tamanho de efeito padronizado (SMD) de -0,78 ($p<0,001$). Esses resultados sugerem que a psilocibina, quando administrada em ambiente terapêutico controlado, pode ser uma intervenção promissora para indivíduos com depressão resistente ao tratamento convencional.

Além da eficácia, o estudo de Haikazian et al. (2023) também examinou a relação dose-resposta da psilocibina, identificando doses eficazes de 8,92 mg/70 kg para depressão secundária, 24,68 mg/70 kg para depressão primária e 36,08 mg/70 kg para ambos os subgrupos. Os autores observaram associações significativas entre a dose administrada e a redução dos sintomas depressivos, com curvas de resposta distintas para cada tipo de depressão. No entanto, também foram identificadas associações entre doses mais altas e efeitos colaterais, como desconforto físico, aumento da pressão arterial, náuseas, vômitos, dores de cabeça e risco de psicose prolongada. Esses achados destacam a

importância de equilibrar a eficácia terapêutica com a segurança do paciente ao considerar a psilocibina como opção de tratamento.

Ademais, o estudo conduzido por Davis et al. (2020), publicado na revista *JAMA Psychiatry*, investigou os efeitos da terapia assistida por psilocibina em adultos diagnosticados com transtorno depressivo maior (TDM). Trata-se de um ensaio clínico randomizado e controlado por lista de espera, realizado no *Center for Psychedelic and Consciousness Research da Johns Hopkins University*. A amostra foi composta por 27 participantes, dos quais 24 completaram o protocolo. Os participantes foram divididos em dois grupos: um recebeu o tratamento imediatamente, enquanto o outro aguardou oito semanas antes de iniciar a intervenção. O protocolo incluiu duas sessões de administração de psilocibina (20 mg/70 kg na primeira e 30 mg/70 kg na segunda), acompanhadas por aproximadamente 11 horas de suporte psicoterapêutico. A principal medida de desfecho foi a alteração na pontuação da escala GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD).

Os resultados da pesquisa conduzida por Davis et al. (2020) revelaram reduções significativas nos sintomas depressivos no grupo que recebeu a psilocibina imediatamente, com efeitos observados já na primeira semana e mantidos até a quarta semana após a intervenção. As pontuações médias da GRID-HAMD diminuíram de 22,8 no início do estudo para 8,0 na semana 1 e 8,5 na semana 4. Além disso, 71% dos participantes apresentaram uma resposta clínica significativa (redução de $\geq 50\%$ na pontuação da GRID-HAMD) tanto na semana 1 quanto na semana 4, e mais da metade atingiu remissão (pontuação ≤ 7) nesses mesmos períodos. Os efeitos adversos relatados foram leves a moderados, incluindo dores de cabeça transitórias e experiências emocionais desafiadoras durante as sessões, mas nenhum evento adverso grave foi registrado.

Nesse mesmo sentido, o estudo conduzido por Mertens et al. (2022), publicado no *Journal of Affective Disorders*, investigou a eficácia e segurança da psilocibina em pacientes com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento (TRD). Trata-se de um ensaio clínico de fase IIb, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo ativo, envolvendo 144 participantes. Os pacientes foram divididos em grupos que receberam doses de 25 mg ou 5 mg de psilocibina, ou 100 mg de nicotinamida como placebo ativo. As sessões de dosagem foram acompanhadas por suporte psicoterapêutico antes e após a administração da substância. O objetivo principal foi avaliar a mudança na pontuação da escala de depressão de Montgomery–Åsberg (MADRS) após três semanas.

Os resultados do estudo indicaram que a dose de 25 mg de psilocibina proporcionou uma redução significativamente maior nos sintomas depressivos em comparação com o placebo ativo. Além disso, os efeitos antidepressivos foram observados rapidamente, com melhorias notáveis já na primeira semana após a administração. Os participantes que receberam 5 mg de psilocibina também

apresentaram melhorias, embora menos pronunciadas. Os efeitos colaterais relatados foram geralmente leves a moderados, incluindo náuseas, dores de cabeça e ansiedade transitória durante as sessões. Importante ressaltar que não foram registrados eventos adversos graves relacionados ao tratamento (Mertens et al., 2022).

O estudo conduzido por Carhart-Harris et al. (2017), publicado na revista *Scientific Reports*, investigou os mecanismos cerebrais associados à terapia assistida por psilocibina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Utilizando imagens de ressonância magnética funcional (fMRI), os pesquisadores analisaram alterações no fluxo sanguíneo cerebral (CBF) e na conectividade funcional em estado de repouso (RSFC) antes e após a administração de duas doses de psilocibina (10 mg e 25 mg) em 19 participantes. Os resultados mostraram uma redução significativa dos sintomas depressivos uma semana após o tratamento, com 47% dos pacientes atendendo aos critérios de resposta clínica após cinco semanas. As análises revelaram diminuições no CBF em regiões como o córtex temporal e a amígdala, correlacionando-se com a melhora dos sintomas depressivos.

Além disso, observou-se um aumento na conectividade funcional dentro da rede de modo padrão (DMN) após o tratamento, especialmente entre o córtex pré-frontal ventromedial e o córtex parietal inferior lateral bilateral. Essas alterações na RSFC foram preditoras de resposta clínica positiva após cinco semanas. Por outro lado, uma diminuição na conectividade entre o córtex parahipocampal e o pré-frontal também foi associada a melhores desfechos terapêuticos. Esses achados sugerem que a psilocibina pode promover uma "reinicialização" nos circuitos cerebrais disfuncionais associados à depressão, oferecendo uma nova perspectiva sobre os mecanismos de ação dos psicodélicos no tratamento de transtornos psiquiátricos (Carhart-Harris et al., 2017).

O artigo intitulado *Current Understanding on Psilocybin for Major Depressive Disorder*, publicado na revista *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* em 2023 por Wang et al., oferece uma revisão abrangente sobre o uso terapêutico da psilocibina no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM). Através da análise de diversos ensaios clínicos randomizados e controlados, os autores destacam que a psilocibina, quando administrada com suporte psicológico adequado, pode induzir reduções rápidas e significativas nos sintomas depressivos. Em particular, estudos comparativos demonstraram que doses únicas de 25 mg de psilocibina resultaram em taxas de remissão superiores às observadas com o uso de escitalopram, um antidepressivo tradicional. Além disso, os efeitos antidepressivos da psilocibina mostraram-se sustentados por períodos prolongados, com melhorias observadas até seis meses após a administração.

A revisão de Wang et al. (2023) também aborda os mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos terapêuticos da psilocibina. Evidências sugerem que a substância atua como um

psicoplastógeno, promovendo a neuroplasticidade e facilitando a reorganização de circuitos cerebrais associados ao humor e à cognição. Além disso, a psilocibina parece modular a atividade de regiões cerebrais como o córtex pré-frontal e a amígdala, áreas implicadas na regulação emocional. Essas alterações neurofisiológicas podem contribuir para a eficácia observada no alívio dos sintomas depressivos. No entanto, os autores ressaltam a necessidade de estudos adicionais para elucidar completamente esses mecanismos e determinar os perfis de pacientes que mais se beneficiaram dessa abordagem terapêutica.

Com base no conjunto dos estudos analisados, é possível identificar uma convergência significativa em torno da eficácia clínica da psilocibina como alternativa terapêutica para quadros de depressão resistente, sobretudo em contextos nos quais os tratamentos tradicionais se mostram insuficientes. Pesquisas conduzidas por Davis et al. (2020), Goodwin et al. (2022) e Mertens et al. (2022) evidenciam que a substância, quando utilizada de forma supervisionada e integrada a acompanhamento psicoterapêutico, promove efeitos rápidos e consistentes na redução dos sintomas depressivos. Além disso, o perfil de segurança observado na maior parte dos estudos reforça a viabilidade clínica da intervenção, desde que inserida em protocolos estruturados e cuidadosamente conduzidos. Embora os ensaios clínicos variem em suas metodologias, observa-se um padrão recorrente de resposta positiva mesmo com doses únicas, sugerindo um mecanismo de ação distinto das abordagens convencionais.

Outro ponto de destaque é o aprofundamento da compreensão sobre os aspectos neurobiológicos envolvidos nos efeitos terapêuticos da psilocibina. O estudo de Carhart-Harris et al. (2017), por exemplo, fornece evidências de que a substância atua sobre circuitos cerebrais associados à regulação emocional e à percepção de si, promovendo um tipo de "reinicialização funcional" em regiões como o córtex pré-frontal e a rede de modo padrão. Essa hipótese também se conecta aos achados apresentados por Wang et al. (2023), que discutem o potencial psicoplastogênico da psilocibina na reorganização sináptica e na promoção de estados mentais mais flexíveis. Esses dados sugerem que o efeito antidepressivo não reside apenas na ação pontual da molécula, mas na capacidade de favorecer mudanças cognitivas e comportamentais duradouras.

Diante disso, o conjunto das evidências analisadas aponta para um novo horizonte no tratamento da depressão refratária, no qual os psicodélicos assumem protagonismo não como substitutos diretos de antidepressivos clássicos, mas como ferramentas integrativas de reconfiguração psíquica. Ainda que os achados sejam encorajadores, os autores convergem quanto à necessidade de ampliar os estudos em termos de escopo, duração e diversidade amostral, a fim de consolidar parâmetros clínicos claros e diretrizes éticas robustas para seu uso. A psilocibina, portanto, deixa de

ser apenas objeto de investigação laboratorial e começa a emergir como um agente de transformação paradigmática na saúde mental, com potencial para redefinir estratégias terapêuticas em transtornos de difícil manejo.

5 CONCLUSÃO

Com base na análise dos estudos selecionados, observa-se que a psilocibina, quando administrada de forma controlada e com suporte psicológico adequado, apresenta um potencial terapêutico significativo para pacientes com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Os achados evidenciam não apenas uma resposta clínica rápida e sustentada, mas também uma mudança na forma como se concebe a intervenção farmacológica em saúde mental, integrando aspectos psicoterapêuticos e neurobiológicos em uma abordagem inovadora. Nesse contexto, a psilocibina deixa de ser vista apenas como uma substância psicoativa e passa a ocupar o centro de um modelo de cuidado mais humanizado, profundo e potencialmente transformador.

A relevância desta investigação se intensifica diante do aumento de diagnósticos de depressão refratária, do esgotamento das estratégias terapêuticas tradicionais e da crescente demanda por intervenções mais eficazes e com melhor custo-benefício em saúde mental. Em um cenário marcado por limitações nos tratamentos convencionais e por altos índices de recidiva, a psilocibina surge como uma alternativa promissora, não apenas por seus efeitos clínicos imediatos, mas por favorecer processos de reintegração emocional e reorganização de padrões cognitivos. Nesse sentido, os estudos aqui reunidos contribuem para consolidar uma base empírica que respalda a continuidade de pesquisas mais amplas e aprofundadas, com foco na segurança, aplicabilidade e impacto da substância em diversos contextos clínicos.

Apesar da consistência dos resultados encontrados, esta revisão apresenta algumas limitações. A maioria dos estudos analisados apresenta delineamentos ainda preliminares, com número reduzido de participantes e tempo de acompanhamento relativamente curto. Além disso, a heterogeneidade nos protocolos terapêuticos e nas escalas de avaliação utilizadas impede a padronização plena dos resultados. Diante disso, recomenda-se que futuras pesquisas avancem para ensaios clínicos multicêntricos, com amostras representativas e maior controle metodológico, além de avaliações comparativas com antidepressivos tradicionais e estudos qualitativos que explorem a experiência subjetiva dos pacientes. É igualmente necessário que se desenvolvam diretrizes clínicas claras e normativas regulatórias que viabilizem, com segurança e responsabilidade, a incorporação da psilocibina como recurso terapêutico validado no contexto da psiquiatria contemporânea.

REFERÊNCIAS

CARHART-HARRIS, Robin L. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, v. 3, n. 7, p. 619–627, 2016. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7.

CARHART-HARRIS, Robin L. et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, v. 7, art. 13187, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-13282-7.

DAVIS, Alan K. et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, v. 78, n. 5, p. 481–489, 2021. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285.

GOODWIN, Guy M. et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 18, p. 1637–1648, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206443.

HAIKAZIAN, Sipan et al. Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, v. 329, p. 115531, 2023. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115531.

MONCRIEFF, Joanna et al. The efficacy and safety of antidepressants in the acute treatment of depression: A network meta-analysis. *Psychological Medicine*, v. 48, n. 1, p. 1–10, 2018. DOI: 10.1017/S003329171700328X.

MERTENS, Lea J. et al. Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depressive disorder: A phase IIb, randomized, double-blind, active placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, v. 314, p. 123–134, 2022. DOI: 10.1016/j.jad.2022.07.059.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Depression. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 14 maio 2025.

WANG, Sheng-Min et al. Current Understanding on Psilocybin for Major Depressive Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, v. 21, n. 1, p. 135–145, 2023. DOI: 10.9758/cpn.2023.21.1.135.