

O papel da psilocibina como tratamento adjuvante no transtorno depressivo maior resistente: Uma revisão integrativa da literatura

The role of psilocybin as an adjuvant treatment for resistant major depressive disorder: An integrative literature review

El papel de la psilocibina como tratamiento adyuvante para el trastorno depresivo mayor resistente: Una revisión bibliográfica integradora

Recebido: 25/11/2025 | Revisado: 19/01/2026 | Aceitado: 20/01/2026 | Publicado: 21/01/2026

Davi Carneiro Vidigal

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0263-6272>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: davicvidigal2001@hotmail.com

Maria Fernanda Maia de Paiva Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0379-3040>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: mafemaia2@gmail.com

Rodolfo Souza de Faria

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3855-862X>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: rodolfo.fisiologia@gmail.com

Resumo

Introdução: O Transtorno Depressivo Maior Resistente (TDMR) representa um desafio clínico significativo, afetando pacientes que não respondem adequadamente a múltiplas abordagens terapêuticas convencionais. Nos últimos anos, substâncias psicodélicas como a psilocibina têm emergido como alternativas promissoras no manejo adjuvante da depressão resistente, despertando crescente interesse científico. **Objetivo:** Analisar criticamente as evidências atuais sobre a eficácia e segurança da psilocibina como tratamento adjuvante no transtorno depressivo maior resistente. **Materiais e Métodos:** A metodologia de pesquisa utilizada foi a revisão integrativa da literatura. Utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta que norteou a elaboração do trabalho. Em adição a isso, realizou-se o cruzamento dos descritores “Transtorno Depressivo Resistente a Tratamento”; “Terapia Farmacológica Adjuvante”; “Psilocibina”, nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados e Discussão:** Estudos clínicos recentes demonstram que a psilocibina, quando administrada em ambiente controlado e com suporte psicoterapêutico, promove respostas antidepressivas rápidas e sustentadas em pacientes com TDMR. Seus efeitos parecem estar relacionados à modulação da conectividade cerebral e à indução de experiências subjetivas intensas, que favorecem a reestruturação cognitivo-afetiva. Os eventos adversos relatados são geralmente leves a moderados e autolimitados, sendo essencial o acompanhamento profissional qualificado. **Conclusão:** A psilocibina representa uma abordagem inovadora e promissora como terapia adjuvante no TDMR. Apesar dos resultados encorajadores, são necessários mais estudos para consolidar sua segurança, padronizar protocolos e ampliar seu uso clínico responsável.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Resistente a Tratamento; Terapia Farmacológica Adjuvante; Psilocibina.

Abstract

Introduction: Treatment-resistant Major Depressive Disorder (TR-MDD) represents a significant clinical challenge, affecting patients who do not respond adequately to multiple conventional therapeutic approaches. In recent years, psychedelic substances such as psilocybin have emerged as promising alternatives in the adjunctive management of resistant depression, generating increasing scientific interest. **Objective:** To critically analyze the current evidence on the efficacy and safety of psilocybin as an adjunctive treatment for treatment-resistant major depressive disorder. **Materials and Methods:** The research methodology used was an integrative literature review. The PICO strategy was applied to formulate the guiding research question. In addition, a cross-search of the descriptors “Treatment-Resistant Depressive Disorder”; “Adjunctive Pharmacological Therapy”; “Psilocybin” was performed in the following databases: National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar, and the Virtual Health Library (VHL). **Results and Discussion:** Recent clinical studies show that psilocybin, when administered in a controlled setting and accompanied by psychotherapeutic support, promotes rapid and sustained antidepressant responses in patients with TR-MDD. Its effects appear to be related to the modulation of

brain connectivity and the induction of intense subjective experiences, which favor cognitive-affective restructuring. Reported adverse events are generally mild to moderate and self-limited, underscoring the importance of qualified professional supervision. Conclusion: Psilocybin represents an innovative and promising approach as an adjunctive therapy for TR-MDD. Despite encouraging results, further studies are necessary to consolidate its safety, standardize protocols, and expand its responsible clinical use.

Keywords: Treatment-Resistant Depressive Disorder; Adjunctive Pharmacological Therapy; Psilocybin.

Resumen

Introducción: El Trastorno Depresivo Mayor Resistente (TDMR) representa un importante reto clínico, afectando a pacientes que no responden adecuadamente a múltiples abordajes terapéuticos convencionales. En los últimos años, psicodélicos como la psilocibina han surgido como alternativas prometedoras en el tratamiento adyuvante de la depresión resistente, despertando un creciente interés científico. **Objetivo:** Analizar críticamente la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad de la psilocibina como tratamiento coadyuvante del trastorno depresivo mayor resistente. **Materiales y métodos:** Se utilizó como metodología de investigación la revisión integrativa de la literatura. Se empleó la estrategia PICO para la elaboración de la pregunta que orientó el desarrollo del trabajo. Además, se realizó el cruce de los descriptores “Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento”; “Terapia Farmacológica Adyuvante”; “Psilocibina” en las bases de datos National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). **Resultados y Discusión:** Estudios clínicos recientes han demostrado que la psilocibina, cuando se administra en un ambiente controlado y con apoyo psicoterapéutico, promueve respuestas antidepresivas rápidas y sostenidas en pacientes con MDRD. Sus efectos parecen estar relacionados con la modulación de la conectividad cerebral y la inducción de experiencias subjetivas intensas, que favorecen la reestructuración cognitivo-afectiva. Los efectos adversos notificados son generalmente de leves a moderados y autolimitados, siendo esencial un seguimiento profesional cualificado. **Conclusión:** La psilocibina representa un enfoque innovador y prometedor como terapia adyuvante en la MDRD. A pesar de los alentadores resultados, se necesitan más estudios para consolidar su seguridad, estandarizar los protocolos y ampliar su uso clínico responsable.

Palabras clave: Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento; Terapia Farmacológica Coadyuvante; Psilocibina.

1. Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um dos transtornos de saúde mental mais comuns e representa um grande problema de saúde pública globalmente. Numerosos estudos clínicos e neurológicos já foram realizados para tentar evidenciar o mecanismo fisiopatológico concreto desse transtorno, os quais ressaltam uma complexa interação entre anormalidades genéticas, neuroquímicas e neuroendócrinas, além de disfunções anatômicas e inflamatórias que podem estar associadas. Nesse contexto, as descobertas mais fortes sobre esse distúrbio envolvem a desregulação do sistema monoaminérgico, sobretudo, a modulação de serotonina, noradrenalina e dopamina (Zeiss, Gahr & Graf, 2021).

Baseando-se nesse mecanismo fisiopatológico, o tratamento do TDM foi desenvolvido com o intuito de modular os sistemas de neurotransmissores. Nesse sentido, um dos pilares da terapêutica farmacológica é a classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os quais exercem sua ação farmacológica ao inibir seletivamente o transportador de recaptação de serotonina (SERT) localizado na membrana dos neurônios pré-sinápticos, reduzindo sua remoção do espaço sináptico e, conseqüentemente, aumentando sua biodisponibilidade para interagir com os receptores pós-sinápticos (Levada *et al.*, 2024; Psiuk *et al.*, 2022). Contudo, em alguns casos, a terapia com esses medicamentos não é suficiente para o sucesso terapêutico, fazendo com que seja necessárias abordagens adjuvantes nas situações de resistência à propedêutica inicial.

Diante desse cenário, a exploração de novas abordagens para o manejo do TDM resistente fez com que outras classes de substâncias fossem testadas. Os primeiros estudos envolvendo substâncias psicodélicas foram realizados nos anos 1960, mas foram interrompidos por dilemas sociopolíticos ligados à crescente popularização do uso recreativo. Entretanto, com a aprovação da Escetamina pelo U.S Food and Drug Administration (FDA) como uma alternativa terapêutica para o TDM em 2019, a busca por novas opções retornou como objetivo dos estudos de grandes centros. Dentre as diversas substâncias dessa classe, a psilocibina, que é um alcaloide fúngico derivado de cogumelos do gênero *Psilocibe*, vem se destacando dentro dos ensaios e testes experimentais (Psiuk *et al.*, 2022; Pio *et al.*, 2021; Oliveira, 2024).

Dessa maneira, a exploração dos mecanismos de ação da psilocibina é de suma importância para a compreensão de como ela pode ser uma opção terapêutica no manejo do TDM. Ao ser ingerida, ela é metabolizada em psilocina, que é o metabólito ativo propriamente dito. Por sua vez, este é responsável por estimular a produção de neurotransmissores, como a serotonina, e pela ação agonista nos receptores 5-HT A2, sobre o qual exerce suas propriedades antidepressivas. Embora esses sejam pontos positivos da utilização da psilocibina, as distorções sensoriais e as alterações psicodélicas que podem acontecer revelam a necessidade parcimônia em sua utilização no tratamento do TDM (Perez *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços recentes, ainda existem lacunas importantes quanto à segurança a longo prazo, à padronização das doses terapêuticas e aos critérios de indicação clínica da psilocibina no manejo do TDM, o que justifica a necessidade de ampliar o debate científico sobre seu uso no contexto psiquiátrico. O presente artigo objetiva analisar criticamente as evidências atuais sobre a eficácia e segurança da psilocibina como tratamento adjuvante no transtorno depressivo maior resistente.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica sistemática (Snyder, 2019) num estudo de natureza quantitativa em relação à quantidade de 29 (Vinte e nove) artigos selecionados para compor o “corpus” da pesquisa e, qualitativa em relação a discussão sobre os artigos (Pereira *et al.*, 2018).

Esta pesquisa constitui uma revisão integrativa da literatura, estruturada em seis etapas metodológicas, facilitando a elaboração de um projeto científico. Inicialmente, delimitou-se o tema e formulou-se a seguinte pergunta orientadora: “Quais são as principais evidências científicas sobre o uso da psilocibina como tratamento adjuvante no transtorno depressivo?”. Em seguida, foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos, bem como definida a estratégia de busca na literatura. Posteriormente, determinou-se quais informações seriam extraídas dos estudos selecionados. Os artigos foram organizados em categorias temáticas, permitindo uma análise crítica aprofundada, na qual cada grupo de estudos foi submetido a uma avaliação sistemática dos resultados, que foram consolidados e apresentados na revisão integrativa final.

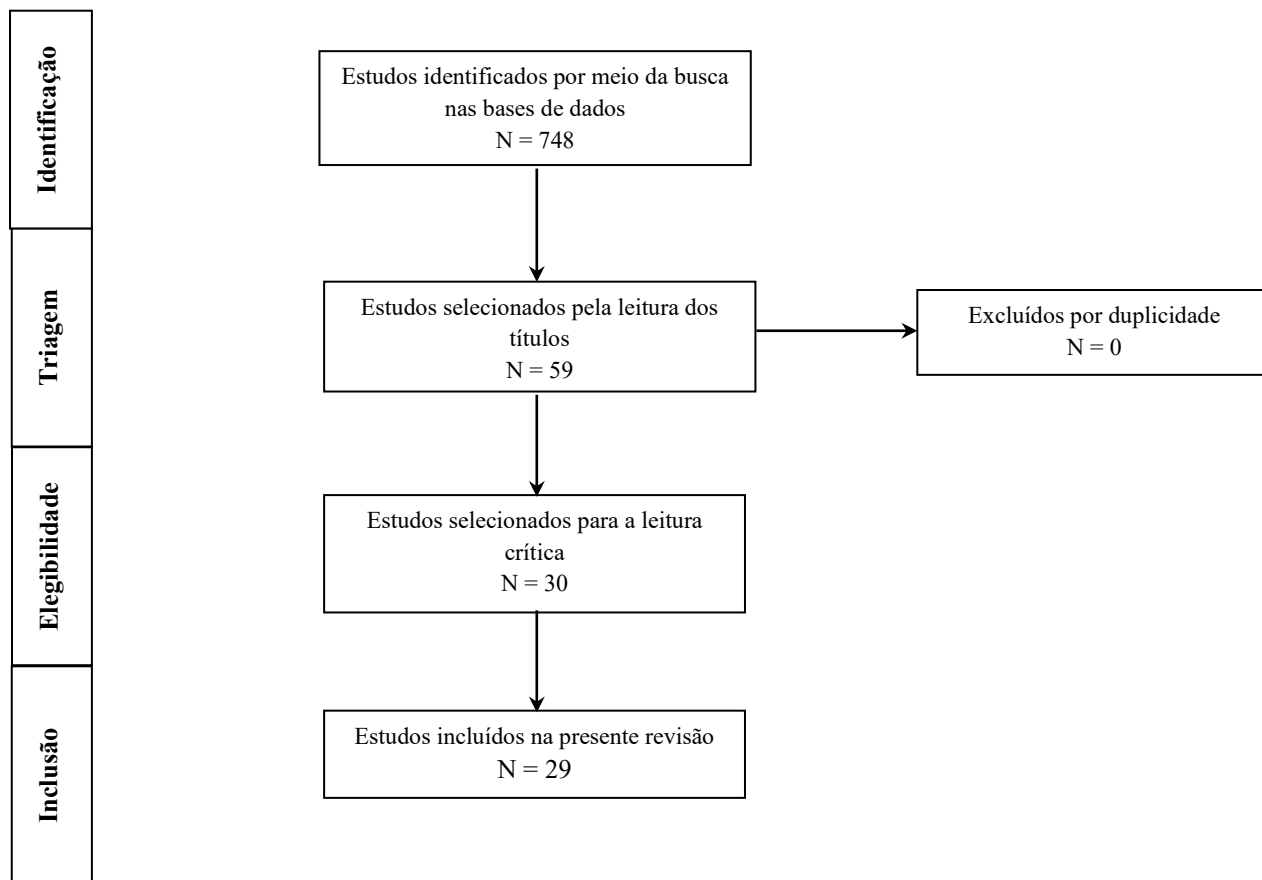
Para responder à questão de pesquisa, realizou-se uma busca eletrônica sistemática utilizando descritores registrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), derivados do Medical Subject Headings (MeSH) da U.S. National Library of Medicine. Os termos empregados foram “Psilocibina”, “Transtorno depressivo” e “Terapia Farmacológica Adjuvante”, combinados por meio de operadores booleanos – “e”, “ou” e “não” em português; “and”, “or” e “not” em inglês; e seus equivalentes em espanhol –, com o intuito de otimizar a precisão e a abrangência dos resultados.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida entre Março de 2025 nas bases de dados BVS, SciELO, Google Scholar e PubMed, incluindo estudos publicados entre 2017 e 2024, redigidos em português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra em formato digital e alinhados ao tema proposto. Excluíram-se os artigos que não atendiam a esses critérios, tais como aqueles que não passaram por revisão por pares ou que não abordassem aspectos clínicos e terapêuticos da psilocibina no contexto do transtorno depressivo.

Inicialmente, a busca identificou 748 artigos; após a triagem dos títulos e resumos com base nos critérios estabelecidos, 59 publicações foram selecionadas para leitura completa. Dessas, 29 foram descartadas por não cumprirem os requisitos, resultando em uma amostra final de 29 estudos, os quais foram submetidos a um fichamento detalhado para organizar as informações mais relevantes e fundamentar a construção da revisão integrativa.

A seguir, a Figura 1 esquematiza a metodologia empregada na elaboração dessa revisão, destacando as etapas que foram realizadas para contemplar o objetivo proposto.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 apresenta um panorama consolidado dos principais estudos incluídos nesta revisão integrativa sobre o uso da psilocibina como tratamento adjuvante no transtorno depressivo. Nela, estão sintetizadas informações essenciais de cada artigo, como autoria, ano de publicação, principais achados e metodologia empregada. Essa organização estruturada facilita a análise dos dados que embasam a investigação sobre a eficácia e segurança da psilocibina, permitindo a comparação entre diferentes abordagens metodológicas adotadas pelos pesquisadores.

Além disso, a tabela serve como um recurso que evidencia tanto a solidez dos métodos aplicados quanto as variações existentes entre os estudos selecionados, contribuindo para a identificação de tendências e lacunas na literatura. Dessa forma, a Tabela 1 não apenas sistematiza os dados mais relevantes de cada pesquisa, mas também orienta a interpretação crítica dos resultados, fornecendo subsídios para o avanço das discussões científicas e práticas no campo da saúde mental.

Tabela 1 – Informações relevantes acerca dos estudos sobre a utilização da psilocibina como tratamento adjuvante do transtorno depressivo maior.

	Autores	Metodologia de Estudo	Principais Achados
1.	Al-Naggar et al. (2021)	Estudo Qualitativo	Os participantes do estudo relataram uma “melhora das conexões cerebrais”, ressaltando os efeitos promissores da psilocibina.
2.	Carhart-Harris et al. (2017)	Ensaio Clínico Aberto	Foi percebido que os pacientes que utilizaram a psilocibina apresentaram uma redução do fluxo sanguíneo da amígdala, uma região importante na fisiopatologia do TDM, além da diminuição dos sintomas propriamente ditos.

3.	Costa et al. (2023)	Revisão Integrativa	A psilocibina melhorou a qualidade de vida dos pacientes a curto e longo prazo, com diminuição dos sintomas depressivos a partir de primeira semana, com doses variando de 0,3 a 30 mg/kg. A eficácia terapêutica da psilocibina mostrou-se mais persistente em comparação com psicodélicos usualmente empregados e sem efeitos danosos por uso prolongado.
4.	Davis et al. (2021)	Ensaio Clínico Randomizado	Os achados sugerem a eficácia da psilocibina no controle dos sintomas do TDM
5.	Doss et al. (2021)	Ensaio Clínico Aberto	Os participantes do estudo que fizeram o uso da psilocibina demonstraram um aumento da flexibilidade cognitiva, que se traduz na redução de sintomas depressivos
6.	Filho et al. (2023)	Revisão Integrativa	O tratamento do TDM com psilocibina tem se mostrado promissor, sobretudo, pela diminuição dos sintomas depressivos em menos tempo que os ISRS
7.	Goel e Zilate (2022)	Revisão Integrativa	Estudos demonstraram a redução dos sintomas depressivos e ansiosos no contexto do tratamento de neoplasias e no de depressão resistente à terapia farmacológica padrão
8.	Hristova e Pérez-Jover (2023)	Revisão Integrativa	A eficácia da psilocibina já pode ser observada a partir de uma ou duas doses, sobretudo, se acompanhada de tratamento psicoterápico
9.	Johnson e Griffiths (2017)	Revisão Integrativa	Além da redução de sintomas ansiosos e depressivos, a psilocibina demonstrou certa eficácia no manejo da adicção de tabaco e álcool
10.	Joseph, Mendonça e Cardoso (2024)	Revisão Integrativa	Os efeitos antidepressivos são observados na primeira semana após a administração da psilocibina e podem perdurar por até 6 meses, e em alguns casos, até 1 ano após a administração das doses, quando combinadas com acompanhamento psicológico.
11.	Levada et al. (2024)	Revisão Integrativa	A psilocibina é uma opção terapêutica potencial, com meta-análises mostrando redução significativa dos sintomas depressivos, embora seja destacada a necessidade de considerar fatores individuais, como tipo de depressão, idade e experiência psicodélica anterior, na determinação da dose terapêutica.
12.	Lin et al. (2023)	Revisão Integrativa	Os mecanismos de ação da psilocibina incluem alterações na atividade de receptores serotoninérgicos e glutamatérgicos, além de modulação sobre a atividade da amígdala e da conectividade neural entre diferentes partes cerebrais
13.	Linartevichi et al. (2021)	Revisão Integrativa	Observou-se que a psilocibina demonstrou potencial no tratamento de depressão e outros distúrbios psíquicos, tendo apresentado resultados positivos e duradouros no alívio de sintomas depressivos, bem como resultados significativos em relação a ansiedade e tratamento de dependência
14.	Lowe et al. (2021)	Revisão Integrativa	O tratamento para ansiedade e depressão realizado com a psilocibina pode representar uma nova e significativa oportunidade pelo fato de ser eficaz, toxicologicamente seguro e psicologicamente bem tolerado
15.	Mahapatra e Gupta (2017)	Revisão Integrativa	Embora as evidências sejam relativamente limitadas, elas sugerem que a psilocibina pode ser utilizada de forma segura e eficaz para o tratamento da depressão resistente
16.	Mertens et al. (2020)	Revisão Integrativa	Após o tratamento com a psilocibina, foram identificadas alterações em circuitos neurais da amígdala, uma região responsável pela regulação do humor
17.	Munafò et al. (2022)	Revisão Intergrativa	Existem limitações nos estudos e empecilhos políticos que enviesam a utilização da psilocibina no tratamento da depressão resistente
18.	Oliveira (2024)	Revisão Integrativa	Os estudos analisados demonstraram uma boa eficácia terapêutica com o uso da psilocibina, com poucos efeitos colaterais e resposta comparável ou até melhor em relação aos antidepressivos tradicionais
19.	Perez et al. (2023)	Revisão Integrativa	Existe uma dose efetiva de psilocibina para cada indivíduo, devendo ser calculada de acordo com o peso para melhor controle dos sintomas depressivos e ansiosos

20. Pio et al. (2021)	Revisão Integrativa	O efeito psicodélico da psilocibina é mediado especificamente pelo agonista do receptor de serotonina (5-HT _{2A}), com algum efeito em receptores (5-HT _{1A} e 5-HT _{2C}), sem efeitos diretos em receptores dopaminérgicos, o que altera a atividade cerebral indutora do humor depressivo
21. Psiuk et al. (2022)	Revisão Integrativa	Os efeitos anti-depressivos da psilocibina foram observados um dia após a primeira dose e se manteram pelo acompanhamento de 6 a 8 meses realizado com os pacientes
22. Santos et al. (2024)	Revisão Integrativa	A psilocibina mostra potencial como tratamento para a depressão resistente, com redução significativa dos sintomas depressivos e boa tolerabilidade
23. Tavares et al. (2023)	Revisão Integrativa	A psilocibina pode ser uma alternativa para o tratamento de ansiedade e depressão, e quando usada em conjunto com intervenções comportamentais de apoio, pode ser mais eficaz do que os tratamentos Convencionais
24. Teixeira et al. (2024)	Revisão Integrativa	Estudos indicam o potencial terapêutico da psilocibina devido a sua atuação sobre receptores agonistas da serotonina, o que promove alterações quali-quantitativas do funcionamento cerebral
25. Vargas et al. (2020)	Revisão Integrativa	A psilocibina se mostrou eficaz na redução dos sintomas depressivos, sobretudo, nos casos em que o tratamento farmacológico não obteve sucesso ou não havia indicação plena
26. Videira et al. (2024)	Revisão Integrativa	A psilocibina desponta, hoje, como uma das principais alternativas para o tratamento da depressão resistente, desde que utilizada em um contexto seguro e controlado
27. Von Rotz et al. (2023)	Ensaio Clínico Randomizado	O estudo concluiu que apenas uma dose de psilocibina já é suficiente para atenuar os sintomas depressivos, evidenciando o potencial terapêutico da substância
28. Wulff et al. (2023)	Revisão Integrativa	Ainda existem nuances acerca dos mecanismos de ação da psilocibina que precisam ser exploradas para que o psicodélico seja amplamente utilizado como tratamento do transtorno depressivo resistente
29. Zeiss et al. (2021)	Revisão Integrativa	Numerosos estudos apontam segurança e eficácia do tratamento da depressão resistente com a psilocibina, embora ainda sejam necessários mais trabalhos investigando sua utilização

Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

A psilocibina é uma planta alcaloide natural que vem ganhando espaço no rol de tratamento para desordens psiquiátricas, sendo um objeto de pesquisa desde a década de 1950. Os cogumelos do gênero *Psilocibe*, apesar de serem proibidos hoje, possuem um histórico de utilização considerável em cerimônias espirituais e religiosas muito populares na Europa e nos Estados Unidos, o que justifica sua exploração, no momento, como uma possível alternativa terapêutica (Al-Naggar *et al.*, 2021). Uma das principais justificativas para se escolher a psilocibina no contexto de experimentação científica se deve ao fato da meia-vida relativamente curta e a forma de administração, exercendo efeitos por, no máximo, 8 horas e ser passível de consumo oral (Wulff *et al.*, 2023).

Acerca do metabolismo e mecanismo de ação, o alucinógeno perpassa por algumas fases e apresenta nuances relevantes. Quando administrado, o fosfato de psilocibina é hidrolisado por fosfatases na forma de psilocina, a qual apresenta afinidade e desencadeia atividade na maioria dos receptores serotoninérgicos (5-HT_{Rs}), sobretudo, no receptor 5-HT_{2A}. Este é expresso em diversas regiões cerebrais, mas no córtex pré-frontal há o aumento da liberação de glutamato, um neurotransmissor que parece estar envolvido na redução dos pensamentos depressivos e da rigidez cognitiva (Wulff *et al.*, 2023). Isso, por sua vez, define uma das formas que a psilocibina pode atuar no gerenciamento de sintomas de anedonia e de ansiedade.

De maneira complementar, estudos recentes têm sugerido a atuação da psilocibina sobre estruturas do sistema límbico, como a amígdala, um importante centro de regulação do humor. Com o intuito de correlacionar achados anatômicos com manifestações subjetivas, um trabalho avaliou o fluxo sanguíneo cerebral de pacientes depressivos que foram submetidos ao tratamento com a psilocibina e comparou com aqueles indivíduos que receberam placebo. Foi possível perceber um menor fluxo

na amígdala dos pacientes que consumiram a droga, o que se associou com a melhora dos sintomas depressivos apresentados previamente. Embora o estudo apresente limitações, é válido ressaltar a conclusão desenvolvida pelos autores (Carhart-Harris *et al.*, 2017).

A maioria dos estudos clínicos realizados para averiguar o potencial terapêutico da psilocibina se baseou em aplicações únicas, com doses variando de 0,3 a 30mg/kg, dependendo da técnica, período e grau de sintomatologia do paciente¹⁰. Contudo, outros trabalham com o fracionamento da dose, sendo a primeira com 10mg e a segunda com 25mg, com indícios de melhor eficácia no manejo dos sintomas depressivos (Al-Naggar *et al.*, 2021; Costa *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2023; Lowe *et al.*, 2022; Mertens *et al.*, 2020). Ao encontro dessa modalidade terapêutica, foi aplicada essa divisão de doses em pacientes terminais, permitindo constatar a redução significativa do sofrimento emocional desses indivíduos ao se avaliar o seguimento por 90 dias (Filho *et al.*, 2023).

Um ponto importante durante o tratamento com a psilocibina é a confiança e o suporte emocional que devem ser atrelados à terapia medicamentosa. A experiência psicodélica, muitas vezes, é um desafio para muitos pacientes, sendo que alguns deles podem apresentar dificuldades para se entregarem ao processo e a confiar nos profissionais de saúde. Os trabalhos que utilizaram esse viés de análise puderam concluir que a associação de um suporte psicoterapêutico com o tratamento é eficaz para favorecer a adesão e para processar as experiências emocionais vividas no processo (Goel e Zilate, 2022).

Complementarmente, um dos aspectos que devem ser considerados é a duração dos efeitos terapêuticos da psilocibina. Na revisão conduzida por Videira *et al.* (2024), os autores encontraram evidências que os benefícios de uma única dose podem alcançar semanas ou até meses após o tratamento. Isso sugere que a substância pode modular respostas neurológicas mais profundas, potencialmente por meio da neuroplasticidade, ao passo que os antidepressivos tradicionais requerem uma administração contínua para manterem seu efeito terapêutico (Hristova *et al.*, 2023).

Embora seja uma substância promissora para ser incluída no arsenal de medicamentos para o transtorno depressivo, sobretudo, o resistente, a psilocibina ainda enfrenta desafios significativos, principalmente no que diz respeito à segurança e aos aspectos éticos. Por se tratar de uma droga psicodélica, ela pode induzir experiências intensas que podem causar desconforto ou perturbação mental em alguns pacientes (Joseph, Mendonça e Cardoso, 2024). Além disso, a questão legal é um empecilho para ampliar os estudos e a utilização da psilocibina, uma vez que ela ainda é classificada como uma substância controlada em muitas regiões. Embora algumas jurisdições já tenham manifestado a descriminalização e o uso medicinal, os resultados nesse âmbito ainda são incipientes (Videira *et al.*, 2024).

É de conhecimento que a psilocibina promove uma redução sustentada dos sintomas tanto da depressão quanto da ansiedade. No entanto, sua recomendação clínica só poderia ser feita mediante uma definição rigorosa das condições de uso e das precauções envolvidas. Diferentemente da farmacoterapia convencional, a eficácia da terapia psicodélica parece estar associada a um processo experiencial e subjetivamente significativo, o qual estaria diretamente relacionado aos efeitos duradouros e aos impactos positivos sobre a cognição, a afetividade, o comportamento e a espiritualidade (Munafò *et al.*, 2023).

Além disso, após a administração da substância, muitos pacientes relatam alívio da ansiedade, reconciliação com a ideia da morte, desvinculação emocional em relação ao câncer, vivências espirituais ou religiosas, reconexão com a vida e um aumento na autoconfiança. Esse conjunto de efeitos está relacionado à ativação dos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{2A}, os quais desempenham papel fundamental na mediação da percepção, atenção e regulação emocional. Essa ativação influencia diretamente a consciência desperta, as experiências sensoriais, a afetividade, a percepção de si mesmo e a ocorrência de imagens visuais com características semelhantes às do sonho (Santos *et al.*, 2024; Vargas *et al.*, 2020).

Nesse contexto, Johnson e Griffiths (2017) analisaram um estudo conduzido para verificar a eficácia da psilocibina em pacientes com transtorno depressivo resistente. Os participantes receberam 10mg na primeira dose e 25mg na semana seguinte, conforme o modelo proposto por outros autores. Acerca dos sintomas depressivos, estes foram avaliados pelo Inventário Rápido

de Sintomas Depressivos (QIDS, do inglês), permitindo concluir a redução acentuada da gradação a partir de 1 semana do início do tratamento. O mesmo padrão de achados foi encontrado para os sintomas de ansiedade generalizada, fazendo com que a hipotetização da eficácia da psilocibina fosse possível.

Sob tal ótica, foi realizado um teste duplo-cego com 36 participantes saudáveis para comparar os efeitos da psilocibina (30mg/70kg) e metilfenidato (40mg/70kg) administrados por duas ou três sessões, conduzidas com 2 meses de intervalo (Doss *et al.*, 2021). Como resultado, foi possível concluir que os pacientes que receberam a psilocibina apresentaram melhora imediata de sua atitude, aumentando os pensamentos positivos, a empatia, o altruísmo e a capacidade de interação social, com duração dos efeitos superior a dois meses de acompanhamento, o que reforça o encontrado por outros trabalhos em relação a esse aspecto (Johnson & Griffiths, 2017; Linartevichi *et al.*, 2021).

Ainda nesse espectro de análise, von Rotz *et al.* (2023) conduziram um estudo duplo-cego para avaliar a eficácia da psilocibina no manejo do TDMR. O trabalho utilizou a Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) e o Beck Depression Inventory (BDI) para a quantificação da gravidade dos sintomas depressivos, demonstrando que uma única administração moderada de psilocibina, combinada com suporte psicológico padronizado, resultou em reduções estatisticamente significativas dos sintomas em comparação ao placebo. Em termos quantitativos, observou-se uma diminuição média de aproximadamente 13 pontos em ambas as escalas durante o período de duas semanas após o tratamento. Ademais, uma fração superior a 50% dos participantes na condição psilocibina atingiu os critérios preestabelecidos para remissão dos sintomas, enquanto os eventos adversos foram esparsos e de curta duração, caracterizados por leves elevações transitórias na pressão arterial sem implicações clínicas cardiovasculares relevantes.

Por fim, embora a psilocibina seja promissora para o manejo de transtornos psiquiátricos, é necessário levar em consideração seus potenciais efeitos adversos e tóxicos. Foi observado durante os ensaios clínicos alguns sintomas leves, como náuseas, ansiedade, pânico e desorientação (Mahapatra e Gupta, 2017). Também foram constatados pequenos aumentos da pressão arterial sistólica e/ou diastólica sem, no entanto, apresentar consequências clínicas relevantes. Sintomatologia mais intensa, como geralmente ocorre com o consumo de cogumelos específicos, tais quais a taquicardia, hipertermia, vômitos e midríase, não foram relatados nos estudos analisados (Tavares *et al.*, 2023; Teixeira *et al.*, 2024).

4. Considerações Finais

Elucida-se, portanto, que a psilocibina demonstra um potencial terapêutico significativo no manejo de desordens psiquiátricas, evidenciado pela sua capacidade de promover reduções sustentadas nos sintomas depressivos e ansiosos, mesmo com a administração única e moderada, quando associada a um suporte psicoterapêutico robusto. Do ponto de vista neurobiológico, a psilocibina age principalmente através da conversão em psilocina e subsequente ativação dos receptores serotoninérgicos, em especial os receptores 5-HT_{2A}, presentes em regiões-chave do cérebro como o córtex pré-frontal e o sistema límbico. A ativação desses receptores está associada ao aumento da liberação de glutamato e à modulação do fluxo sanguíneo em estruturas como a amígdala, contribuindo para a diminuição dos pensamentos depressivos, a redução da rigidez cognitiva e, por conseguinte, à melhora do humor e dos sintomas de anedonia.

Apesar de seus efeitos promissores, a utilização da psilocibina ainda enfrenta desafios relevantes que devem ser rigorosamente considerados na prática clínica. Questões relativas à segurança, como a ocorrência de sintomas adversos leves (náuseas, ansiedade transitória, desorientação) e elevações temporárias na pressão arterial, bem como desafios éticos e legais decorrentes do status de substância controlada, impõem a necessidade de protocolos bem definidos e a implementação de medidas de suporte emocional intensivo durante o tratamento.

A presente revisão enfatiza, também, a necessidade de investigações de alto rigor científico sobre essa a utilização dessa nova droga, promovendo uma abordagem multidisciplinar e abrangente. Em termos prospectivos, a realização de estudos

longitudinais e de análises epidemiológicas minuciosas é indispensável para que novas formas de abordagens sejam criadas com rigor e metodologia científica, permitindo uma avaliação precisa dos resultados e dos contextos de aplicação.

Referências

- Al-Naggar, R. A., Alshaikhli, H. & Erlam, G. (2021). Effectiveness of Psilocybin on Depression: A Qualitative Study. *Electronic Journal of General Medicine*. 18(3):7.
- Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B. et al. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*. 7(1).
- Costa, J. G., Borba, E. R. C. & Vilanova, C. M. (2022). Psilocibina e sua perspectiva no tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão integrativa. *Revista Conexão Ciência I*. 18(2):2022.
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W. et al. (2020). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*. 78(5):481–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643046/>.
- Dawood Hristova, J. J. & Pérez-Jover, V. (2023). Psychotherapy with Psilocybin for Depression: Systematic Review. *Behavioral Sciences*. 13(4):297. <https://www.mdpi.com/2076-328X/13/4/297>.
- Doss, M. K., Považan, M., Rosenberg, M. D., Sepeda, N. D., Davis, A. K., Finan, P. H. et al. (2021). Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Translational Psychiatry*. 11(1):1–10. <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01706-y>.
- Filho, S. G., Letícia, A., Antônio, M., Carvalho, P., Clímaco, R. S. & Campos, R. B. (2023). O uso de psilocibina é eficaz no tratamento de depressão? *Brazilian Journal of Health Review*. 6(4):14084–6.
- Goel, D. B. & Zilate, S. (2022). Potential therapeutic effects of psilocybin: A systematic review. *Cureus*. 14(10).
- Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. (2017). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*. 14(3):734–40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509636/>.
- Joseph, M. E. D. & Mendonça, V. V. (2024). Efeitos da psilocibina no corpo humano: o uso no tratamento da depressão [Trabalho de Conclusão de Curso]. <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/8234>.
- Joseph, M. E. D., Mendonça, V. V. & Cardoso, A. M. (2025). Efeitos da psilocibina no corpo humano: uso no tratamento da depressão. *Revista Brasileira Militar de Ciências*. 11(25). <https://doi.org/10.36414/rbmc.v11i25.187>.
- Levada, L. P., Cruz, T. P., Barbosa, J. L. D. S., França, C. A., Santos, A. F., Oliveira, S. S. et al. (2024). Visões Contemporâneas sobre Tratamentos para a Depressão: Uma Análise da Literatura Recente. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 6(4):1034–44. <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1876>.
- Lin, M. C. Q., Lee, H., Tsang, V. W. L., Chai, B., Howard, A., Uy, C. et al. (2023). Systematic Review on the Mechanisms of Action of Psilocybin in the Treatment of Depression. *European Psychiatric*. 66(Suppl1):S416–S417. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.898.
- Linarteovich, V. F., Froza, M. G., Cury, R. M., Nascimento, F. P. (2021). Potencial uso da psilocibina no tratamento da depressão: uma revisão / potential use of psilocybin in the depression treatment: a review. *Brazilian Journal of Development*. 7(3):32270–88.
- Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Valentine, H., Grant, J., Ali, A. et al. (2021). The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules*. 26(10):2948. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8156539/>.
- Mahapatra, A. & Gupta, R. (2016). Role of psilocybin in the treatment of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 7(1):54–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5228719/>.
- Mertens, L. J., Wall, M. B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D. J. & Carhart-Harris, R. L. (2020). Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*. 34(2):026988111989552.
- Munafò, A., Arillotta, D., Mannaioni, G., Schifano, F., Bernardini, R., Cantarella, G. (2022). Psilocybin for Depression: From Credibility to Feasibility, What's Missing? *Pharmaceuticals*. 16(1):68.
- Oliveira, Y. (2024). Uso da psilocibina em pessoas com transtorno depressivo maior: revisão sistemática [Trabalho de Conclusão de Curso]. <https://dspace.sti.ufcg.edu.br/bitstream/riufcg/38345/1/YURI%20DE%20ALMEIDA%20OLIVEIRA.%20MONOGRAFIA%20MEDICINA.%20CFP%202024.pdf>.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. Editora da UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.
- Perez, N., Langest, F., Mallet, L., De Pieri, M., Sentissi, O., Thorens, G. et al. (2023). Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and dose-response meta-analysis of human studies. *European Neuropsychopharmacology*. 76(76):61–76. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X23001529?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=7f9a8c0a8abe1f65.
- Pio, G. P., Vitorino, A. M., Aidar, N. B., Magalhães, A. A., Mombelli, E. C., Ferraz, G. M. et al. (2021). O papel da Psilocibina no tratamento de depressão resistente / The role of Psilocybin in the treatment of resistant depression. *Brazilian Journal of Health Review*. 4(2):8846–55. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/28500>.

- Psiuk, D., Nowak, E. M., Dycha, N., Łopuszańska, U., Kurzepa, J. & Samardakiewicz, M. (2022). Esketamine and Psilocybin—The Comparison of Two Mind-Altering Agents in Depression Treatment: Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(19):11450.
- Santos, C. M. R., Sousa, J. G., Maria, E., Sousa, F., Silva, A., Silva, R. M. et al. (2024). Perspectivas atuais sobre o uso de psilocibina no manejo da depressão resistente: revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024 Mar 22;7(2):e68272–2.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, Elsevier. 104(C), 333-9. Doi: 10.1016/j.jbusres.2019.07.039.
- Tavares, A. A., Silva, M. C., Sampaio, P. M., Silva, S. M. L., Fook, M. V. L. & Camargo, E. B. (2023). Efeitos do uso de psilocibina em pacientes adultos com ansiedade e depressão: uma revisão rápida. *Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública Goiás "Cândido Santiago"*. 9(9i4-EE4):1-24.
- Teixeira, G. B., Passos, A. C. B., Farias, B. V. Girão, A. B. C. F., Marçal, L. S., Albuquerque, K. O. S. et al. (2024). Uso da psilocibina no tratamento de transtornos psiquiátricos: Revisão da literatura. *Research, Society and Development*. 13(2):e2813244971–1. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/44971/35907>.
- Vargas, A. S., Luís, Â., Barroso, M., Gallardo, E. & Pereira, L. (2020). Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases—A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Biomedicines*. 8(9):331. <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/9/331/htm>.
- Videira, M., Eduarda, B., Nogueira, L., Clara, M., Palumbo, L., Feitosa, P. M. et al. (2024). Uso de Psilocibina no tratamento da depressão resistente: uma revisão das evidências recentes. *Caderno Pedagógico*. 21(9):e8295–5.
- von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoranszky K, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *eClinicalMedicine*. 2023 Feb;56(101809):101809.
- Wulff, A. B., Nichols, C. D. & Thompson, S. M. (2023). Preclinical perspectives on the mechanisms underlying the therapeutic actions of psilocybin in psychiatric disorders. *Neuropharmacology*. 231(231):109504.
- Zeiss, R., Gahr, M. & Graf, H. (2021). Rediscovering Psilocybin as an Antidepressive Treatment Strategy. *Pharmaceuticals*. 14(10):985. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8538432/>.