

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP**  
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara**

**CECÍLIA THEREZA DEPENTOR**

**TERAPIA PSICODÉLICA ASSISTIDA: A PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DA  
DEPRESSÃO RESISTENTE**

Araraquara

2025

**CECÍLIA THEREZA DEPENTOR**

**TERAPIA PSICODÉLICA ASSISTIDA: A PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DA  
DEPRESSÃO RESISTENTE**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade Estadual  
Paulista (UNESP), Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas, Araraquara,  
para obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.

Orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup>. Cleopatra da  
Silva Planeta

Araraquara

2025

---

**D419t** Depentor, Cecília Thereza.  
Terapia psicodélica assistida: a psilocibina no tratamento da  
depressão resistente / Cecília Thereza Depentor. – Araraquara,  
2025.  
52 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia) –  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade  
de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Cleopatra da Silva Planeta.

1. Psilocibina. 2. Cogumelo psilocybe. 3. Depressão resistente.  
4. Terapia psicodélica. I. Planeta, Cleopatra da Silva, orient. II.  
Título.

**CECÍLIA THEREZA DEPENTOR**

**TERAPIA PSICODÉLICA ASSISTIDA: A PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DA  
DEPRESSÃO RESISTENTE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de Concentração:

Data da defesa: 28/03/2025

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Cleopatra da Silva Planeta  
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

---

Prof. Dr. Marcelo Tadeu Marin  
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

---

Prof. Dr. Raquel Regina Duarte Moreira  
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

---

Doutoranda Adrielly dos Santos  
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

---

Pós Doutorando Lucas Gomes de Souza  
UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

Dedico este trabalho a todos que enfrentam a depressão e buscam força, mesmo nos dias mais difíceis. Que este estudo ilumine novos caminhos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, pela vida. Ao meu anjo da guarda, pela proteção. Aos meus guias e guardiões, por toda força, sabedoria e direção.

Aos terreiros de umbanda, que me acompanharam ao longo da minha jornada acadêmica e contribuíram para que eu nunca desistisse de mim e da minha cura emocional.

Aos meus pais, por sempre terem acreditado em mim e por terem me dado toda a base e estrutura necessárias para a conclusão deste curso. E claro, à minha irmã Adele, por me inspirar e por dividir comigo coisas que só nós sabemos.

A minha orientadora Cleopatra da Silva Planeta, por todo apoio, mentoria, direcionamento e confiança.

Ao meu namorado, por todo apoio, companheirismo e tardes de estudo compartilhadas nos últimos meses.

Aos meus amigos da faculdade, por todas as lembranças que levarei para sempre em meu coração.

E a UNESP, por toda sabedoria adquirida. Serei sempre grata!

“A mente que se abre a uma nova ideia  
jamais voltará ao seu tamanho original.”

**Albert Einstein.**

## RESUMO

A depressão resistente é uma condição psiquiátrica resultante da falta de resposta aos tratamentos convencionais, sendo um grande desafio para pacientes e profissionais de saúde. Como alternativa, a Terapia Psicodélica Assistida ganha espaço, utilizando compostos como a psilocibina, ayahuasca e o LSD. A psilocibina, encontrada principalmente em cogumelos do gênero *Psilocybe*, é historicamente utilizada em rituais religiosos. No organismo, é convertida em psilocina, um agonista de receptores serotoninérgicos que altera o estado de consciência, da percepção sensorial, dos pensamentos e das emoções. Os efeitos terapêuticos da psilocibina sobre a depressão são atribuídos a sua capacidade de induzir experiências místicas, promover insights emocionais profundos e facilitar a plasticidade neural. Apesar do potencial terapêutico, as pesquisas e o uso clínico estão sujeitos a regulamentações e padrões éticos para garantir a segurança e o rigor científico. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão narrativa sobre os aspectos históricos e o cenário atual relativo ao uso da psilocibina para o tratamento da depressão resistente. Foi possível concluir que a Terapia Assistida por Psilocibina possui potencial terapêutico para o tratamento dos transtornos depressivos, em especial para a depressão resistente, com reduções significativas nos sintomas depressivos, principalmente após experiências psicodélicas místicas ou intensas. Contudo, desafios ainda impedem a sua aplicação prática, como a dificuldade em se estabelecer um grupo controle confiável em estudos clínicos, a carência de estudos em populações amostrais mais amplas e diversas, questões regulatórias e de custo.

**Palavras-chave:** psilocibina; cogumelo *psilocybe*; depressão resistente; terapia psicodélica.

## ABSTRACT

Resistant Depression (TRD) is a psychiatric condition resulting from a lack of response to conventional treatments, posing a significant challenge for both patients and healthcare professionals. As an alternative, Psychedelic-Assisted Therapy is gaining traction, using compounds such as psilocybin, ayahuasca and LSD. Psilocybin, found mainly in mushrooms of the *Psilocybe* genus, is historically used in religious rituals. In the body, it is converted into psilocin, a serotonergic receptor agonist that alters the state of consciousness, sensory perception, thoughts and emotions. Psilocybin's therapeutic effects on depression are attributed to its ability to induce mystical experiences, promote deep emotional insights and facilitate neural plasticity. Despite the therapeutic potential, research and clinical use are subject to regulations and ethical standards to ensure safety and scientific rigor. The objective of the present work is to carry out a narrative review of the historical aspects and the current scenario regarding the use of psilocybin for the treatment of treatment-resistant depression. It was possible to conclude that Psilocybin-Assisted Therapy has therapeutic potential for the treatment of depressive disorders such as resistant depression, significantly reducing depressive symptoms, especially after intense or mystical psychedelic experiences. Still, challenges are on the way of making its application practical, such as the difficulty in establishing a reliable control group in clinical trials, the lack of studies in larger and more diverse groups, besides regulatory and cost issues.

**Keywords:** psilocybin; psilocybe mushroom; resistant depression; psychedelic therapy

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Fases de crescimento do <i>Psilocybe cubensis</i>	26
Figura 2 –	Anatomia de um cogumelo adulto	26
Figura 3 –	Registro encontrado em cavernas de Tassili n'Ajjer (Deserto do Saara - Argélia), com figuras humanoides carregando cogumelos que são conectados à suas mentes através de linhas pontilhadas	27
Figura 4 –	Estrutura química da moléculas de psilocina, psilocibina e serotonina	28
Figura 5 –	Conversão do L-Triptofano em Psilocibina	29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	5 – Hidroxitriptofano
ATC	Antidepressivos Tricíclicos
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
DMT	Dimetiltryptamina
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
DSM - V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª Edição
ECT	Eletroconvulsoterapia
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetida
FDA	Food and Drug Administration
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IFN - $\gamma$	Interferon-gama
IL	Interleucina
IMAO	Inibidor da Monoamina Oxidase
IRSN	Inibidor da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
LSD	Dietilamida do Ácido Lisérgico
MDMA	Metilendioximetanfetamina
MEQ	Questionário de Experiência Mística
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
QIDS-SR	Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva - Autorrelatado
SERT	Transportador de Serotonina
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TNF - $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral - alfa
TrkB	Receptor Quinase B Relacionado a Tropomiosina

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. DEPRESSÃO	13
1.1.1. Definição	13
1.1.2. Epidemiologia	13
1.1.3. Etiologia	14
1.1.4. Critérios diagnósticos	16
1.1.5. Tratamentos tradicionais	18
1.1.6. Resistência ao tratamento	20
1.1.7. Alternativas Terapêuticas	21
2. OBJETIVOS	23
2.1. OBJETIVO GERAL	23
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3. METODOLOGIA	24
4. DESENVOLVIMENTO	25
4.1. PSILOCIBINA	25
4.1.1. Histórico do uso da psilocibina	25
4.1.2. Estrutura Química	27
4.1.3. Farmacocinética	30
4.1.4. Farmacodinâmica	31
4.2. A PSILOCIBINA NA DEPRESSÃO	32
4.2.1. A Experiência Psicodélica Mística	32
4.2.2. O Set e o Setting	35
4.2.3. Protocolos	35
4.2.4. Estudos Clínicos	36
4.3. LIMITAÇÕES	41
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS	44

# **1. INTRODUÇÃO**

## **1.1. DEPRESSÃO**

### **1.1.1. Definição**

Depressão é um termo utilizado para descrever uma série de transtornos depressivos que se manifestam por meio do humor deprimido e da falta de interesse ou prazer associados a outros sintomas, como fadiga, baixa energia e motivação, lentidão psicomotora, pensamentos negativos, distúrbios no sono, além de alterações sexuais e cognitivas (Corywell, 2023).

Os principais transtornos depressivos estão descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) da Associação Americana de Psiquiatria. De acordo com o DSM-V (2013), eles são classificados em: transtorno disruptivo de desregulação do humor, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo persistente (ou distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância ou medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado, tais transtornos são categorizados de acordo com o grau, duração e contexto dos sintomas.

### **1.1.2. Epidemiologia**

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) aponta a depressão como um transtorno mental recorrente, afetando mais de 300 milhões de pessoas no mundo, sendo considerada a principal causa de incapacidade e contribuindo significativamente para a carga global de doenças. No pior dos cenários, a depressão leva ao suicídio (OPAS, 2024).

O Ministério da Saúde revelou que a prevalência de depressão ao longo da vida no Brasil alcança cerca de 15,5% da população (Ministério da Saúde, 2024). Esse panorama evidencia a relevância crescente da depressão como um problema de saúde pública no país, reforçando a urgência de intervenções eficazes e acessíveis para o tratamento desse transtorno.

De acordo com uma revisão realizada pelo Instituto de Pesquisas e Estudos Sociais (IPES, 2021) com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS, 2013-2019), a depressão se expressa de forma desigual entre a população brasileira, exemplo disso está na diferença da prevalência de depressão entre mulheres (15%), comparada com a observada entre os homens (6,1%). O maior crescimento foi observado entre as faixas etárias de 18 a 24 anos, a qual dobrou de 5,6% em 2013 para 11,1% em 2019.

### **1.1.3. Etiologia**

O desenvolvimento dos transtornos depressivos está relacionado a uma combinação de fatores genéticos, biológicos e psicossociais. Cerca de metade dos pacientes com depressão apresentam hereditariedade para o surgimento da doença, sendo a depressão mais comum entre parentes de primeiro grau de pacientes deprimidos e a concordância entre gêmeos idênticos é alta. Fatores genéticos estão relacionados ao desenvolvimento de respostas depressivas frente a situações adversas (Sullivan; Neale; Kendler, 2000 *apud* Corywell, 2023).

Indivíduos menos resilientes ao estresse ou com tendências ansiosas estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de transtornos depressivos, muitas vezes devido à dificuldade em desenvolver habilidades sociais de adaptação frente às pressões da vida (Feitosa, 2024). Mas, para além das explicações psicológicas que buscam entender a origem psicossocial da depressão, que é complexa e multifatorial, é essencial compreender as alterações fisiológicas que ocorrem no organismo de pacientes depressivos. Esse entendimento é fundamental para que seja possível a descoberta de novos tratamentos farmacológicos realmente eficazes.

Existem várias hipóteses fisiopatológicas para explicar o surgimento da depressão. A explicação bioquímica e neurofisiológica mais comum é a de que a depressão seja resultado de um déficit de monoaminas (como serotonina, noradrenalina e dopamina) no sistema nervoso central. Essas monoaminas desempenham papel fundamental em importantes funções do organismo, como por exemplo: regulação do apetite, sono, memória, aprendizagem, temperatura e comportamento social. A insuficiência dessas monoaminas em estruturas do sistema nervoso central são consideradas responsáveis, pelo menos em parte,

pelo desenvolvimento da depressão. Essa hipótese, conhecida como “hipótese monoaminérgica da depressão”, foi historicamente a primeira teoria proposta por Joseph Schildkraut na década de 1960 e foi baseada no uso bem-sucedido da iproniazida (um inibidor da monoamina oxidase) e de imipramina (um inibidor da recaptação neuronal de norepinefrina e serotonina) no tratamento da depressão (Schildkraut; Kety, 1967). Até os dias atuais, a teoria monoaminérgica é um paradigma para o desenvolvimento de fármacos utilizados no tratamento da depressão.

A ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), induzida pelo estresse, também parece estar envolvida na fisiopatologia da depressão. Correlações significativas entre medidas de estresse e comportamento depressivo e entre níveis de cortisol e comportamento depressivo corroboram para essa hipótese (Qin *et al.*, 2016). A diminuição da atividade do eixo HPA pode ser uma alternativa para o tratamento da depressão (Herbert, 2013).

Além disso, estudos experimentais e clínicos indicam que processos inflamatórios desempenham um papel importante no desenvolvimento dos transtornos depressivos. Há evidências de que distúrbios do sistema imunológico estejam envolvidos no desenvolvimento da depressão. Várias citocinas podem estar envolvidas na fisiopatologia do transtorno, incluindo interleucinas (IL) -1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10; interferon-gama (IFN- $\gamma$ ); proteína C reativa (PCR); e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Wohleb *et al.*, 2016; Beurel, *et al.*, 2020).

Alterações no fator neurotrófico derivado do cérebro (brain-derived neurotrophic factor - BDNF) parecem desempenhar um papel importante no transtorno depressivo maior. Na década de 1990 a “hipótese neurotrófica da depressão” ou “teoria BDNF” foi proposta por Duman *et al.* (1997) como um suposto mecanismo biológico para a depressão. Essa hipótese postulava que a depressão se desenvolvia devido à neurogênese disfuncional em regiões cerebrais responsáveis pela emoção e cognição (Duman; Monteggia, 2006). Segundo essa hipótese, a expressão de fatores de crescimento neuronal (neurotrofinas) diminui diante de um agente estressor. As neurotrofinas são proteínas que induzem a sobrevivência, o desenvolvimento e a diferenciação dos neurônios. Essa diminuição do suporte neurotrófico relacionada ao estresse reduz

a neurogênese no hipocampo e resulta em atrofia neuronal e perda de células gliais, enquanto o tratamento antidepressivo poderia restaurar a neurogênese por meio da regulação positiva dos fatores de crescimento neuronal. Entre as muitas neurotrofinas conhecidas, o BDNF é o fator de crescimento neurotrófico mais abundante e amplamente distribuído no sistema nervoso central. A hipótese neurotrófica da depressão baseia-se fortemente na correlação entre níveis mais baixos de BDNF e uma maior frequência de depressão, além disso, a restauração do efeito do BDNF está ligada aos efeitos antidepressivos (Arosio *et al.*, 2021).

#### **1.1.4. Critérios diagnósticos**

Segundo o DSM-V (2013), o transtorno depressivo maior (TDM) representa a condição clássica dos transtornos depressivos. Para o diagnóstico, é necessário que pelo menos cinco dos sintomas listados abaixo estejam presentes, quase todos os dias, durante um período mínimo de duas semanas, sendo que um desses sintomas deve incluir humor deprimido ou anedonia.

- Humor deprimido durante a maior parte do dia;
- Diminuição acentuada do interesse ou prazer, em todas ou quase todas as atividades, durante a maior parte do dia;
- Perda ou ganho acentuado de peso sem estar fazendo dieta, ou redução/aumento do apetite;
- Insônia ou hipersonia;
- Agitação ou atraso psicomotor observado por terceiros (não auto percebido);
- Fadiga ou perda de energia;
- Sentimentos de inutilidade e culpa excessiva ou inapropriada;
- Capacidade diminuída de pensar, concentrar-se ou indecisão;
- Pensamentos recorrentes de morte ou ideação suicida recorrente, com ou sem elaborações de um plano específico para cometer suicídio.

Os sintomas dos critérios diagnósticos devem estar presentes quase todos os dias, exceto alterações de peso e ideação suicida. O humor deprimido deve predominar na maior parte do dia e ocorrer quase diariamente. Insônia ou fadiga são, frequentemente, as queixas principais dos pacientes. A tristeza, embora negada inicialmente, pode ser identificada por meio de entrevista, análise das expressões faciais ou atitudes. Alterações no humor, como irritabilidade, podem

substituir a tristeza, especialmente em crianças e adolescentes, sendo importante diferenciá-las de padrões de irritabilidade episódica diante de frustrações (DSM-V, 2013).

A anedonia está quase sempre presente em algum grau, com relatos de menor interesse por atividades anteriormente prazerosas. O retraimento social costuma ser notado por familiares, e alguns pacientes mencionam redução significativa no interesse ou desejo sexual (DSM-V, 2013).

Sentimentos de culpa observados em episódios depressivos maiores podem incluir avaliações negativas e irrealistas de si mesmo, rumações sobre fracassos passados e atribuição de culpa em eventos cotidianos. Em casos extremos, esses sentimentos podem alcançar proporções delirantes, levando o indivíduo a se sentir responsável por tragédias globais, como por exemplo a pobreza e a fome que existe no mundo. A auto recriminação por estar doente e não cumprir responsabilidades é comum, mas, a menos que seja delirante, não atende aos critérios diagnósticos (DSM-V, 2013).

Entre pacientes que apresentam queixas somáticas, como dores corporais, é crucial determinar se esses sintomas estão relacionados aos aspectos depressivos. Também é essencial avaliar outros transtornos psiquiátricos associados, como transtorno de ansiedade generalizada, transtorno bipolar e transtornos de personalidade, especialmente o borderline. Diagnósticos imprecisos podem levar a agravamentos clínicos significativos (DSM-V, 2013).

O termo depressão é frequentemente utilizado para descrever sentimentos temporários de desânimo diante de frustrações, como perdas financeiras, desastres naturais ou morte de entes queridos. No entanto, diferentemente do que se observa nos transtornos depressivos, esses sentimentos são transitórios, vinculados a pensamentos sobre o evento, e tendem a desaparecer quando as circunstâncias melhoram, não sendo acompanhados por sentimento de inutilidade ou autodepreciação profunda. Mas, a forma como o indivíduo elabora tais circunstâncias, pode representar um fator de risco para o desenvolvimento do transtorno, principalmente para quem tem histórico familiar ou pessoal de depressão maior (DSM-V, 2013 *apud* Corywell, 2023).

Algumas condições devem ser consideradas para o diagnóstico diferencial, como é o caso do hipotireoidismo (especialmente em idosos), demência, início de demência, doença de Parkinson e deficiências nutricionais. Tais quadros podem simular sintomas depressivos como baixa energia, perda de memória, dificuldade de concentração, pobreza de movimentos e falta de expressividade (DSM-V, 2013 *apud* Corywell, 2023).

#### **1.1.5. Tratamentos tradicionais**

O tratamento para o transtorno depressivo maior pode variar de acordo com a idade, grau e complexidade da doença. Geralmente, se inicia com uma consulta médica, a depender do entendimento do paciente, que pode buscar ajuda através de um médico psiquiatra, neurologista ou clínico geral, por iniciativa do próprio paciente ou por intervenção de familiares ou amigos. Quando identificados os sinais de depressão, o paciente é encaminhado ao médico psiquiatra, que segue seu protocolo para diagnóstico e tratamento, o que pode incluir ou não a utilização de fármacos antidepressivos e psicoterapia.

Pacientes com transtorno depressivo maior têm apresentado melhora significativa no quadro quando acompanhados por psicoterapeutas, principalmente seguindo técnicas da terapia cognitivo-comportamental e da terapia interpessoal, mas a escolha do terapeuta e da técnica psicoterápica deve ser a que melhor acolha as necessidades do paciente (Cuijpers, 2014 *apud* Corywell, 2024).

Dentre as alternativas farmacoterapêuticas disponíveis no mercado atualmente, os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) englobam seis dos antidepressivos mais comuns de serem escolhidos na prática clínica, são eles: citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e fluvoxamina. A escolha por fármacos ISRS se dá principalmente por seu amplo espectro de ação, além da facilidade de uso, segurança frente à superdosagem, relativa tolerabilidade e custo. O mecanismo de ação principal consiste na inibição alostérica seletiva do transportador de serotonina (SERT), sendo que, em doses terapêuticas, 80% da atividade do transportador é inibida, fazendo com que ocorra um aumento na biodisponibilidade de serotonina para estimular receptores pós-sinápticos desse neurotransmissor (DeBattista, 2014).

Outras duas classes de antidepressivos descritas por Charles DeBattista (2014) englobam fármacos que atuam combinados na recaptção de serotonina e de norepinefrina: os Inibidores da Recaptção de Serotonina-Norepinefrina (IRSN) e os Antidepressivos Tricíclicos (ATC), os IRSN incluem a venlafaxina, o seu metabólito desvenlafaxina e a duloxetina, já os ATC incluem fármacos como imipramina e desipramina. Todos ligam-se a transportadores de serotonina e norepinefrina, mas diferentemente dos ATC, os IRSN não expressam muita afinidade com outros transportadores. Já os ATC, por atuarem também em outros sistemas, provocam efeitos adversos mais proeminentes, reduzindo a tolerabilidade quando comparados a outros antidepressivos, sendo mais indicados em casos nos quais o paciente não responde bem aos ISRS e IRSN, além de serem mais letais quando em superdosagem.

Algumas alternativas farmacológicas utilizadas na clínica englobam fármacos que não se encaixam em outras classes de antidepressivos, como é o caso da bupropiona e da mirtazapina. A bupropiona, por exemplo, apresenta uma estrutura de aminocetona unicíclica, sendo quimicamente semelhante à anfetamina, apresentando atividade estimulante do sistema nervoso central e inibindo seletivamente a recaptção neuronal de catecolaminas (norepinefrina e dopamina). Já a mirtazapina, tetracíclica, atua de forma a aumentar a liberação tanto de norepinefrina quanto de serotonina (DeBattista, 2014).

Acredita-se que dois antidepressivos atuem como antagonistas dos receptores de serotonina 5-HT<sub>2</sub>: a trazodona e a nefazodona. O bloqueio dos receptores 5-HT<sub>2</sub> em estudos em animais e humanos está associada também a efeitos ansiolíticos e antipsicóticos (DeBattista, 2014).

Uma opção terapêutica menos utilizada atualmente, devido principalmente a sua alta toxicidade e conhecida interação com medicamentos e alimentos, é o uso de fármacos Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO), sendo mais utilizados na depressão resistente ao tratamento, quando o paciente não apresenta melhora frente a outras classes de antidepressivos como ISRS e IRSN. Os IMAOs incluem derivados da hidrazina, como a fenelzina e a isocarboxazida, e as não-hidrazinas, como a tranilcipromina, a selegilina e a moclobemida. As hidrazinas e a tranilcipromina atuam inibindo a MAO-A e a MAO-B de forma irreversível e

não-seletiva. Outros IMAO apresentam propriedades mais seletivas e reversíveis. Fármacos dessa classe tendem a apresentar estrutura e mecanismo de ação semelhante a de anfetaminas, agindo sobretudo como estimulantes do sistema nervoso central (DeBattista, 2014).

#### **1.1.6. Resistência ao tratamento**

Embora atualmente exista uma vasta gama de antidepressivos disponíveis no mercado, de acordo com Teng *et al.* (2021), cerca de 30% dos pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior (TDM) apresentam respostas insuficientes ao tratamento. No Brasil, esses dados são ainda mais robustos, sendo a prevalência estimada em cerca de 40,4% dos casos. Essa condição clínica, marcada pela dificuldade em obter remissão dos sintomas depressivos, é conhecida na literatura como Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), ou, ainda, Depressão Refratária.

Os estudos na área ainda carecem de uma definição exata de DRT, todavia, o conceito mais utilizado atualmente para se caracterizar a condição é o de ausência de resposta terapêutica satisfatória ao uso de pelo menos duas classes de antidepressivos, em dose efetiva, e por um período mínimo de quatro semanas, no entanto, diversos outros conceitos podem ser encontrados na literatura (Rybak *et al.*, 2021 *apud* Gonçalves *et al.*, 2022).

Embora essa definição categorial de DRT tenha utilidade prática, um modelo diagnóstico dimensional parece ser mais adequado devido à complexidade do fenômeno da resistência. Modelos como o de Thase e Rush (1997) classificam a resistência com base em falhas progressivas a uma sequência de estratégias farmacológicas, enquanto o estadiamento de Maudsley (2009), inclui fatores como duração do quadro depressivo, gravidade do transtorno e se foram ou não utilizadas estratégias de potencialização terapêutica - como o uso de medicamentos potencializadores do efeito de antidepressivo; atribuindo pontuações que indicam níveis de resistência (Ruthé *et al.*, 2012 *apud* Gonçalves *et al.*, 2022).

Contudo, antes de se diagnosticar a DRT, é fundamental descartar a possibilidade de uma pseudo-resistência, que pode estar relacionada a baixa

adesão ao tratamento, diagnóstico incorreto, manejo inadequado da depressão ou presença de comorbidades clínicas e psiquiátricas. Condições como hipotireoidismo subclínico, síndrome de Cushing, diabetes, e o uso de medicamentos como glicocorticoides e anti-hipertensivos podem interferir na resposta terapêutica. (Kornstein; Schneider, 2001 *apud* Gonçalves *et al.*, 2022). Além disso, transtornos psiquiátricos comórbidos, como ansiedade, uso de substâncias e transtornos de personalidade prevalecem em pacientes com Depressão Resistente ao Tratamento (Rizvi *et al.*, 2014 *apud* Gonçalves *et al.*, 2022). É importante destacar que, em muitos casos, a resistência ao tratamento pode ser um sinal de transtorno bipolar não diagnosticado (Correa *et al.*, 2010).

### **1.1.7. Alternativas Terapêuticas**

Para os casos de falhas terapêuticas ao uso de antidepressivos ou Depressão Resistente ao Tratamento, algumas das estratégias utilizadas na prática clínica incluem o aumento da dose do antidepressivo em uso; a troca de antidepressivo; combinação entre antidepressivos com mecanismos de ação distintos (como por exemplo, ISRS ou IRSN com mirtazapina), além de estratégias de potencialização terapêutica que utilizam antidepressivos em conjunto com outros fármacos que potencializam seu efeito, como estabilizadores de humor (especialmente o lítio) e antipsicóticos, sendo os mais utilizados quetiapina, risperidona, olanzapina, aripiprazol e brexpiprazol (Kennedy *et al.*, 2016; Si; Weng, 2014 *apud* Gonçalves *et al.*, 2022).

Alternativas terapêuticas mais avançadas para a Depressão Resistente ao Tratamento incluem técnicas de neuroestimulação. A Eletroconvulsoterapia (ECT) é uma das principais, apresentando taxas de resposta de até 50% para a DRT (Milev *et al.*, 2016). Apesar dos efeitos indesejáveis sobre a cognição, a ECT continua sendo um tratamento de primeira linha para DRT com ideação suicida e sintomas psicóticos (Gonçalves *et al.*, 2022). A Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) é outra técnica neuroestimulante utilizada, apresentando menos efeitos adversos, embora sua eficácia seja inferior à ECT (Milev *et al.*, 2016). Além disso, estratégias como estimulação do nervo vago e a estimulação cerebral profunda têm ganhado atenção em estudos sobre DRT (Gonçalves *et al.*, 2022).

No campo das novas alternativas farmacológicas, a escetamina intranasal, comercializada sob o nome comercial Spravato®, pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, é o medicamento mais recente aprovado no Brasil para Depressão Resistente ao Tratamento. Como um S-enantiômero da cetamina, seu principal mecanismo de ação consiste no antagonismo dos receptores glutamatérgicos NMDA (N-metil D-aspartato). Sua maior vantagem é proporcionar melhora rápida dos sintomas depressivos, especialmente em casos de ideação suicida. O Spravato® é indicado em associação à antidepressivos orais tanto para o tratamento do transtorno depressivo maior com ideação suicida aguda quanto para a depressão resistente ao tratamento (Gonçalves *et al.*, 2022; Spravato®, 2020).

Outro enfoque promissor para o tratamento da depressão, especialmente para casos de resistência às terapias convencionais, envolve a utilização de substâncias psicodélicas (Gonçalves *et al.*, 2022). Esses compostos, administrados em condições controladas e associados a suporte terapêutico estruturado, têm demonstrado potencial significativo no manejo de diversas outras condições de saúde mental para além da DRT, como transtornos de ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno por uso de substância (Krediet *et al.*, 2020; DiVito; Leger, 2020; Muttoni *et al.*, 2019).

Entre os psicodélicos clássicos em estudo, se destacam a Psilocibina, o DMT (dimetiltriptamina, presente na ayahuasca), o LSD (dietilamida do ácido lisérgico) e a mescalina, todos conhecidos por atuarem como agonistas parciais dos receptores de serotonina do tipo 2A (Ko *et al.*, 2023). Uma substância com propriedades alucinógenas mais leves é o MDMA, classificado como empatógeno por sua conhecida capacidade de aumentar a empatia e a conexão interpessoal (Holland, 2001 *apud* Sessa, 2005).

Os estudos mais atuais com o MDMA estão direcionados ao tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtornos de ansiedade e depressão em pacientes com câncer terminal (Sessa, 2005). Nos Estados Unidos, a Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) está próxima de obter aprovação do uso terapêutico para o TEPT, embora em Agosto de 2024, o FDA tenha rejeitado seu uso medicinal, afirmando insuficiência de dados (G1,

2024). O presente trabalho abordará com maior profundidade a utilização da psilocibina como agente terapêutico para a Depressão Resistente ao Tratamento.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o uso da psilocibina na Terapia Psicodélica Assistida para o tratamento da depressão resistente.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Apresentar o histórico do uso da psilocibina,
2. Descrever seus possíveis mecanismos de ação, perfil farmacocinético e farmacodinâmico.
3. Relatar dados de estudos clínicos sobre o uso da psilocibina para o tratamento da depressão maior e da depressão resistente, empregando a abordagem da Terapia Psicodélica Assistida.

### 3. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura com ênfase na contextualização histórica e nas tendências contemporâneas relacionadas ao uso terapêutico da psilocibina em casos de depressão resistente. Essa abordagem foi escolhida por permitir a integração de diferentes perspectivas e informações relevantes sobre o tema, oferecendo uma visão abrangente dos aspectos históricos, clínicos e terapêuticos.

A revisão foi conduzida através de um levantamento bibliográfico nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Scholar. As buscas foram realizadas utilizando combinações de palavras-chave em português e inglês, tais como: psilocibina (*psilocybin*, *psilocybe*), terapia psicodélica (*psychedelic therapy*), terapia psicodélica assistida (*psychedelic assisted therapy*), depressão (*depression*) e depressão resistente (*resistant depression*).

Os critérios de seleção dos artigos incluíram estudos publicados entre os anos de 1995 a 2025, em português e inglês, disponíveis em formato integral nas bases consultadas. Três estudos realizados entre os anos de 1960 a 1970 também foram incluídos devido a sua relevância histórica para o tema. Foram priorizados estudos que abordassem diretamente o uso terapêutico da psilocibina, sua história e sua aplicação clínica especialmente em transtornos depressivos.

Além dos artigos científicos, conteúdos complementares também foram incluídos a partir de pesquisas em portais oficiais, como o Ministério da Saúde, a Organização Mundial da Saúde e documentos publicados por sociedades científicas e profissionais relacionadas à psiquiatria e a pesquisas com psicodélicos.

A análise dos dados coletados foi realizada de forma qualitativa, buscando identificar temas recorrentes e estabelecer conexões entre os aspectos históricos e as perspectivas terapêuticas para o tratamento da depressão resistente utilizando a psilocibina.

## 4. DESENVOLVIMENTO

Extraída de cogumelos do gênero *Psilocybe*, a psilocibina é um pró-fármaco que, ao ser convertida em psilocina no organismo, atua como agonista dos receptores de serotonina, especialmente os 5-HT<sub>2A</sub>. Essa interação modula áreas cerebrais ligadas à regulação emocional e à percepção, promovendo alterações na consciência e facilitando potenciais reestruturações cognitivas e emocionais, o que a torna uma ferramenta terapêutica promissora (Santos; Medeiros, 2021).

### 4.1. PSILOCIBINA

#### 4.1.1. Histórico do uso da psilocibina

Desde tempos antigos, diversas tribos indígenas da América do Sul e Central integravam psicodélicos clássicos em seus rituais, tendo como objetivo principal promover experiências que pudessem transcender os limites do corpo físico e proporcionar uma conexão profunda com o sagrado. Dentre os elementos da natureza mais reverenciados nessas práticas, os cogumelos alucinógenos ocupam um lugar de destaque. Esses cogumelos, conhecidos pelos povos astecas como “Teonanacatl” ou “carne dos deuses”, ganharam atenção da ciência, principalmente após a descoberta da substância psicoativa psilocibina em sua composição (Nichols, 2020).

A psilocibina é um composto psicodélico clássico encontrado em diversas espécies de cogumelos do gênero *Psilocybe*. Nas Américas, especialmente em regiões tropicais e subtropicais, é possível encontrar as espécies mais conhecidas: *Psilocybe cubensis* e *Psilocybe mexicana*. Essas espécies crescem em ambientes como pastagens, campos úmidos e solos ricos em matéria orgânica. Hoje, a ciência já foi capaz de catalogar mais de 100 espécies do gênero *Psilocybe* espalhadas ao redor do mundo, como, por exemplo, os cogumelos da espécie *P. congolensis* encontrados no Congo, e os *P. gallaeciae*, encontrados na Espanha (Froese; Guzmán; Guzmán-Dávalos, 2016).

Os cogumelos *Psilocybe* possuem características botânicas específicas que fazem parte de sua estrutura, incluindo tamanho, forma e coloração. Segundo Diniz (1999), sua morfologia é composta por um chapéu inicialmente cônico e

viscoso, em formato de sino, que se torna convexo com o passar do tempo, como observado na Figura 1. Sua coloração varia de amarelo pálido a marrom escuro e pode apresentar tons azulados quando pressionado. Na parte inferior do chapéu encontram-se lamelas, que são firmes e chanfradas e variam do cinza ao lilás escuro. Essas lamelas contém esporos de coloração que vai do púrpura ao marrom. O cogumelo também possui um estipe (haste) branco e firme, com um anel membranoso. A Figura 2 apresenta as características gerais de um cogumelo adulto.

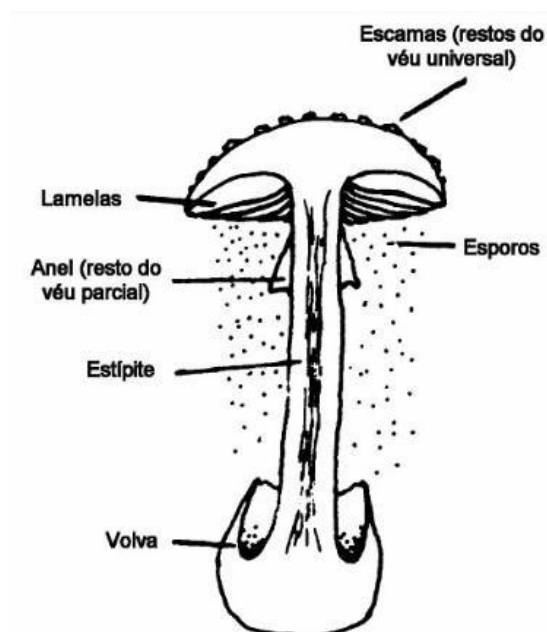
A “carne” desses cogumelos apresenta coloração azulada quando ferida ou pressionada, fenômeno atribuído a uma reação de oxidação enzimática envolvendo substratos indólicos, como triptofano, 5-hidroxitriptamina e psilocibina. Esse comportamento é considerado um indicador confiável da presença da psilocibina, não somente em cogumelos do gênero *Psilocybe*, mas também em outros gêneros relacionados. No entanto, esse não é um fator exclusivo, alguns gêneros não relacionados apresentam o mesmo fenômeno sem que ele esteja associado a substratos indólicos, mas suas diferenças morfológicas impedem com que ocorram identificações errôneas (Diniz, 1999).

**Figura 1 - Fases de crescimento do *Psilocybe cubensis*.**



Fonte: Diniz (1999)

**Figura 2 - Anatomia de um cogumelo adulto.**



Fonte: Diniz (1999)

A origem e a idade exata dos cogumelos do gênero *Psilocybe* são incertas, entretanto, estima-se que eles existam há pelo menos 390 milhões de anos. Os registros mais antigos relacionados ao seu uso foram localizados em cavernas na região argelina do deserto do Saara, mais especificamente em Tassili n'Ajjer (Froese; Guzmán; Guzmán-Dávalos, 2016).

Esses registros, representados na Figura 3, são datados de 7000 a 9000 anos a.C. e retratam figuras humanoides correndo e dançando enquanto carregam cogumelos que estão conectados às suas cabeças através de linhas pontilhadas, sugerindo os efeitos psicoativos experienciados (Froese; Guzmán; Guzmán-Dávalos, 2016).

**Figura 3 - Registro encontrado em cavernas de Tassili n'Ajjer (Deserto do Saara - Argélia), com figuras humanoides carregando cogumelos que são conectados à suas mentes através de linhas pontilhadas.**



Fonte: Froese; Guzmán; Guzmán-Dávalos (2016).

Em 1957, a revista *Life* publicou um artigo que marcou uma virada importante para a ciência dos psicodélicos. Escrito por R. Gordon Wasson, o artigo “Em busca do cogumelo mágico” conta a história de suas expedições em Oaxaca, no México, em busca dos rituais sagrados e dos cogumelos do povo Mazateca (Gerber *et al.*, 2021).

Em 1959, Albert Hofmann, conhecido por suas descobertas envolvendo o LSD, juntamente com Troxler, ambos químicos da farmacêutica Sandoz, receberam amostras de *Psilocybe mexicana*, dessa forma puderam identificar, isolar e sintetizar os dois componentes principais encontrados no *Psilocybe*: a

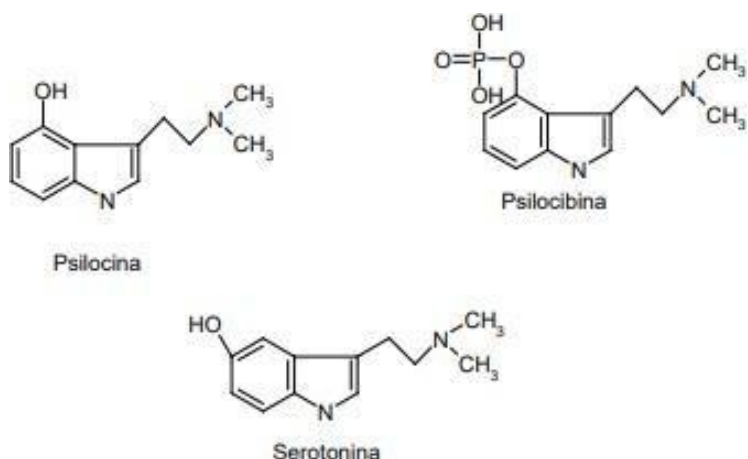
Psilocibina e a Psilocina. Em 1960, a Sandoz obteve a patente sobre seu método de extração e iniciou a comercialização da Psilocibina para fins de pesquisas psiquiátricas, sob o nome comercial de Indocybin (Aday *et al.*, 2023).

Após seis anos de comercialização, a empresa cessou sua produção em 1966 devido a proibição resultante da política de Guerra às Drogas. A última patente da empresa sobre a psilocibina expirou em 1982 e desde então, a pesquisa científica sobre a molécula ficou marginalizada até o renascimento do interesse nas últimas décadas (Aday *et al.*, 2023).

#### 4.1.2. Estrutura Química

Os cogumelos do gênero *Psilocybe* contêm em sua composição a psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina), que, após a ingestão, é convertida no organismo em seu metabólito ativo, a psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina). Ambos são alcaloides indolamínicos, que apresentam estrutura química análoga à da serotonina (5-hidroxitriptamina). Dessa forma, a psilocibina e a psilocina atuam como agonistas dos receptores serotoninérgicos, desencadeando efeitos profundos nos seres humanos. Esses efeitos incluem alucinações visuais e alterações sensoriais semelhantes aos dos sintomas observados em pacientes diagnosticados com esquizofrenia (Nichols *et al.*, 2002 *apud* Rossato, 2008). A comparação estrutural das três moléculas mencionadas encontra-se ilustrada na Figura 4.

Figura 4 - Estrutura química da moléculas de psilocina, psilocibina e serotonina.

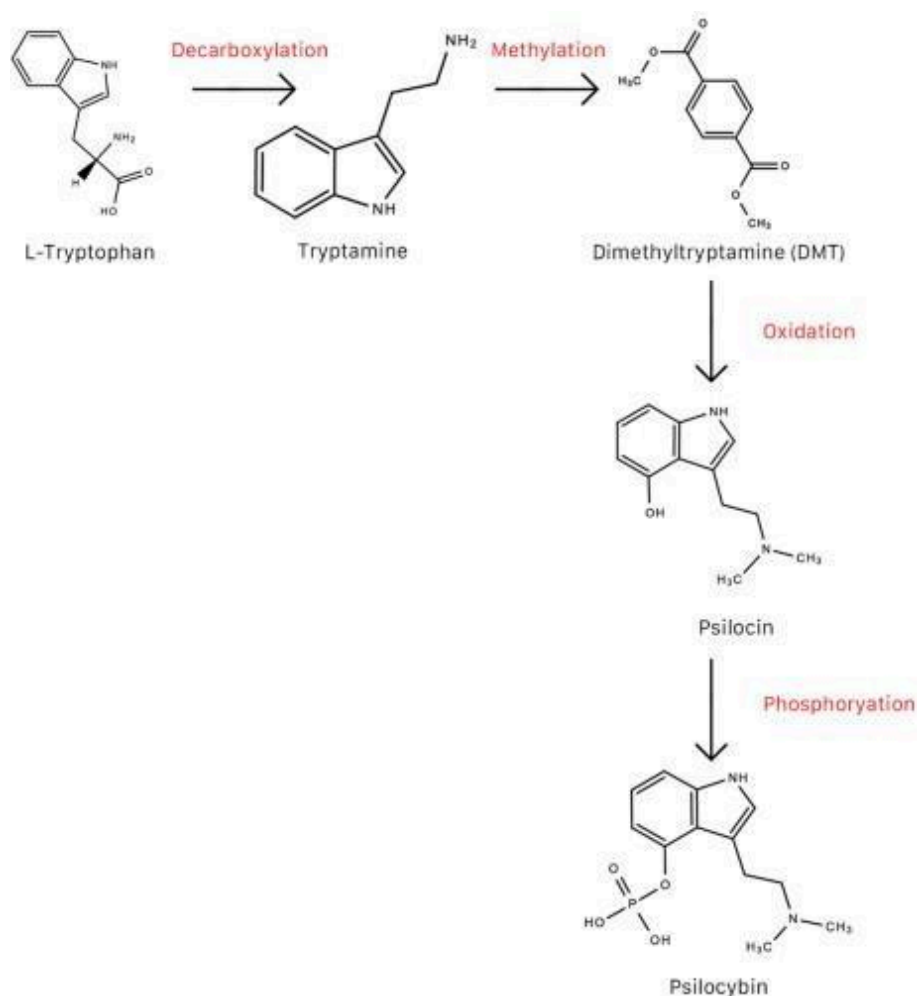


Fonte: Lowe *et al.* (2021).

Como a demanda por psilocibina no contexto das pesquisas clínicas para o tratamento de transtornos psiquiátricos aumentou de forma significativa nos últimos anos, o mercado precisou atender as demandas através da produção de psilocibina sintética (Fricke *et al.*, 2020), uma vez que a sua extração de cogumelos *in natura* possui um rendimento baixo, o que a torna inviável economicamente, ficando limitado apenas ao uso recreativo (Tylš; Páleníček; Horáček, 2014 *apud* Bezerra, 2020).

A síntese pode ser obtida por diferentes vias, um exemplo envolve uma série de reações químicas utilizando como molécula precursora o L-triptofano. De acordo com Lowe *et al.* (2021), entre essas reações, estão presentes as de descarboxilação, metilação, oxidação e fosforilação, como ilustra o esquema apresentado na Figura 5.

**Figura 5 - Conversão do L-Triptofano em Psilocibina**



Fonte: Lowe *et al.* (2021).

De acordo com Fricke *et al.* (2017), o L-triptofano inicia sua transformação a partir de uma descarboxilação, obtendo-se a molécula de triptamina, em seguida, ocorrem reações de N,N-desmetilação, formando a dimetiltriptamina (DMT), o DMT é hidroxilado no carbono 4, resultando em psilocina, que por fim, sofre uma fosforilação ligada a quatro moléculas de oxigênio, sintetizando assim a psilocibina.

#### **4.1.3. Farmacocinética**

A psilocibina é comumente administrada por via oral, seja por meio da ingestão de cogumelos desidratados ou da administração da psilocibina em cápsulas, obtida de forma sintética. De acordo com Favaretto, Marson e Ferreira (2021), no organismo a psilocibina é metabolizada em psilocina por enzimas fosfatases alcalinas intestinais, predominantemente no jejuno, o principal local onde ocorre a sua absorção.

A biodisponibilidade da psilocina após a sua completa absorção é de 50%. De 20 a 40 minutos após a sua ingestão, a psilocina passa a ser detectada no plasma, tendo seu pico sérico alcançado em cerca de 90 minutos. O volume de distribuição é alto (298 L), sendo ampla a sua distribuição pelos tecidos, atingindo o sistema nervoso central (Favaretto; Marson; Ferreira, 2021).

O tempo de meia-vida plasmática da psilocina após administração oral varia entre 1,7 e 3,7 horas. Os processos de biotransformação da psilocina em seus metabólitos ainda não são totalmente compreendidos, mas parece envolver enzimas como deaminases, oxidases e glicosidases. Seu principal metabólito é a 2-(4-hidroxi-1H-indol-3-il) ácido acético, representado pela sigla 4-HIAA (Favaretto; Marson; Ferreira, 2021).

A eliminação da psilocina, bem como de seus metabólitos e de parte da psilocibina ingerida, ocorre pelos rins, sendo mais intensa entre 2 a 4 horas após ingestão oral, com tempo de meia-vida de eliminação sistêmica variando entre 2,7 a 3,8 horas e clearance renal de 1 mL/min.kg (Favaretto; Marson; Ferreira, 2021).

#### 4.1.4. Farmacodinâmica

Um dos principais mecanismos de ação da psilocina, metabólito ativo da psilocibina, está relacionado à alteração da neurotransmissão serotoninérgica do sistema nervoso central (Passie *et al.*, 2002). A psilocina interage com vários tipos de receptores serotoninérgicos, incluindo 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2A, 5HT2B e 5-HT2C, apresentando maior afinidade pelos receptores pré-sinápticos 5-HT2A, sendo que a administração de antagonistas dos receptores HT2A podem bloquear seus efeitos alucinógenos (Passie *et al.*, 2002; Kometer *et al.*, 2012).

Um estudo realizado em humanos (voluntários saudáveis) utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET) avaliou a relação entre a intensidade dos efeitos psicodélicos, a ocupação dos receptores 5-HT2A encefálicos e as concentrações plasmáticas de psilocina. Os resultados demonstraram que a intensidade subjetiva da experiência psicodélica foi positivamente associada com a ocupação dos receptores 5-HT2A e níveis plasmáticos de psilocina (Madsen *et al.*, 2019).

Os receptores serotoninérgicos são amplamente expressos no sistema nervoso central, com as maiores densidades de receptores em áreas encefálicas como substância negra, hipocampo, hipotálamo, amígdala, corpo estriado e córtex frontal; áreas associadas à mediação de estados de humor e sintomas de ansiedade (Charnay; Leger, 2010). Com base nessas observações, sugere-se que os efeitos agonísticos da psilocina nos receptores 5-HT2A medeiam seus efeitos antidepressivo e ansiolítico (Lowe *et al.*, 2021; Sharma *et al.*, 2023).

Os fármacos antidepressivos promovem neuroplasticidade, o que é considerado um componente crítico para seu efeito terapêutico. Sabe-se que o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e seu receptor TrkB (receptor quinase B relacionado a tropomiosina) são mediadores centrais da plasticidade e da ação terapêutica dos antidepressivos (Castrén; Antila, 2017). Recentemente, Moliner *et al.* (2023) demonstraram que a psilocina se liga ao receptor TrkB com afinidade 1.000 vezes maior do que outros antidepressivos. A psilocina não atua diretamente como agonista dos receptores TrkB, já que o BDNF extracelular é necessário para a dimerização do receptor e efeitos sobre a plasticidade, a psilocina atua alostericamente facilitando os efeitos do BDNF endógeno liberado

em sinapses ativas, semelhante ao demonstrado para outros antidepressivos. Por meio da modulação alostérica positiva da sinalização BDNF, os psicodélicos promovem, mantêm e fortalecem seletivamente a plasticidade dependente de atividade em sinapses ativas. Essas plasticidades envolvem espinogênese (formação de novas espinhas dendríticas) e dendritogênese, que medeiam comportamentos semelhantes aos efeitos antidepressivos observados em roedores (Moliner *et al.*, 2023). Esses autores sugerem ainda que o efeito antidepressivo da psilocina pode ser dissociado do efeito alucinógeno e independe da ativação do receptor serotoninérgico 5-HT<sub>2A</sub>.

Embora os mecanismos de ação da psilocibina ainda não sejam totalmente compreendidos, algumas evidências sugerem que ela, além de interagir com o sistema serotoninérgico, interage também, indiretamente, com a via dopaminérgica mesolímbica, envolvida no sistema de recompensa, regulação das emoções e dos comportamentos cognitivos (Lowe *et al.*, 2021). Estudos em roedores indicaram, segundo Aday *et al.* (2023), um aumento nas concentrações extracelulares de dopamina e serotonina na via mesolímbica, podendo indicar um mecanismo antidepressivo de melhora no bem estar físico e emocional.

A psilocibina reduz a ativação da amígdala diante de estímulos ameaçadores e a intensifica em resposta a estímulos emocionais positivos. Essa abordagem terapêutica oferece uma alternativa aos antidepressivos ISRS, que diminuem a resposta da amígdala a estímulos emocionais como um todo (Aday *et al.*, 2023).

A ação da psilocibina está associada a alterações neurofisiológicas caracterizadas por redução no fluxo sanguíneo e consequente hipóxia em áreas cerebrais específicas. Esse fenômeno pode ser atribuído à ação da substância em receptores imidazólicos, que induzem vasoconstrição, hipotensão e bradicardia transitória. Tais efeitos também podem ser relacionados às manifestações sensoriais de desrealização, despersonalização, sonolência e alterações cognitivas (Favaretto; Marson; Ferreira, 2021).

## **4.2. A PSILOCIBINA NA DEPRESSÃO**

### **4.2.1. A Experiência Psicodélica Mística**

Conforme descrito por Griffiths *et al.* (2011), a administração de psilocibina pode induzir experiências de caráter místico, gerando impactos positivos no humor, nas atitudes e no comportamento dos indivíduos. Um estudo duplo-cego, realizado com 18 adultos, incluiu cinco sessões de psilocibina com a duração de 8 horas cada, com doses variando de 0 a 30 mg, distribuídas de forma aleatória entre os participantes. Como resultados, 39% dos voluntários relataram episódios de ansiedade intensa ou medo, enquanto 72% vivenciaram experiências místicas. Além disso, a pesquisa apontou melhorias significativas em aspectos como humor, atitudes, comportamento, satisfação com a vida e altruísmo, benefícios que se mantiveram por até 14 meses após a intervenção (Griffiths *et al.*, 2011).

Estudos indicam que a psilocibina pode ajudar em casos de depressão resistente, com maior eficácia associada a doses mais altas e experiências psicodélicas intensas. Ensaios clínicos bem delineados destacam a relação entre dose, experiência e melhora dos sintomas, embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar esses mecanismos e ampliar seu uso terapêutico (Goodwin *et al.*, 2022).

Um estudo realizado por Griffiths e Barret (2018), fundamentado nos trabalhos de Walter Terence Stace (*The Teachings of The Mystics*, 1960; *Mysticism and Philosophy*, 1961) analisou descrições de experiências místicas provenientes de diversas fontes. A partir dessa análise, os autores identificaram que tais experiências compartilham características em comum, independentemente das interpretações culturais ou pessoais dos indivíduos. Essa constatação ressalta a universalidade de certos aspectos das experiências místicas, ainda que os símbolos e narrativas usados para descrevê-las possam variar.

De acordo com Griffiths e Barret (2018), Stace observou que as experiências místicas relatadas por indivíduos de diferentes tradições religiosas, ou mesmo por ateus, possuem semelhanças fundamentais. Embora os símbolos e as interpretações dessas experiências variem, as características subjacentes

permanecem consistentes. Ele definiu a experiência mística como um “senso de unidade” e propôs dois tipos principais: a experiência mística extrovertida e a introvertida.

Na experiência extrovertida, o indivíduo percebe a unidade essencial de todas as coisas, apesar das aparentes separações. Há um reconhecimento de que, embora cada ser possua uma identidade individual, exista uma interconexão profunda entre todas as realidades. Por outro lado, a experiência introvertida envolve uma completa dissolução do ego, com a perda da sensação de identidade própria e das fronteiras entre o eu e o mundo. Nesse estado, podem ocorrer perdas sensoriais, incluindo a percepção do próprio corpo, acompanhadas por uma sensação de vazio. Este vazio, no entanto, não é caracterizado como negativo, mas sim como um estado difícil de descrever, distinto do "vazio existencial" (Stace, 1960 *apud* Griffiths; Barret, 2018).

Essas distinções oferecem uma base conceitual para compreender as experiências místicas como fenômenos universais que transcendem contextos religiosos ou culturais específicos (Stace, 1960 *apud* Griffiths; Barret, 2018).

Além das experiências místicas introvertidas e extrovertidas, Griffiths e Barret (2018) descrevem seis das características mais comuns entre essas vivências, conforme identificadas por Stace em 1960, são elas:

- **Sacralidade:** Percepção de que a experiência é sagrada.
- **Qualidade Noética:** Sensação de que a realidade vivenciada é mais autêntica que a realidade cotidiana.
- **Sentimento Positivo:** Emoções profundas como amor, alegria, gratidão, paz e tranquilidade.
- **Inefabilidade:** Dificuldade em descrever a experiência com palavras.
- **Paradoxalidade:** Uso de conceitos paradoxais para explicar a experiência.
- **Transcendência Espaço-Temporal:** Sensação de estar além das limitações de espaço e tempo.

Uma das ferramentas mais utilizadas atualmente para quantificar experiências místicas ou transcendentais, frequentemente associadas ao uso de substâncias psicodélicas como a psilocibina, é o Questionário de Experiência

Mística (Mystical Experience Questionnaire - MEQ). Este instrumento tem desempenhado um papel fundamental em estudos que investigam os efeitos terapêuticos destas substâncias. Por meio de métodos analíticos baseados em auto-relato, como o MEQ, as pesquisas têm demonstrado uma correlação significativa entre experiências místicas intensas induzidas pela psilocibina e mudanças duradouras em atitudes, comportamentos e bem-estar geral (Barret; Johnson; Griffiths, 2015).

#### **4.2.2. O Set e o Setting**

As variações nas respostas ao uso da psilocibina estão diretamente ligadas aos conceitos de *Set* e *Setting*, popularizados na década de 1960, especialmente pelo psicólogo e professor de Harvard, Timothy Leary, que desempenhou um papel fundamental na introdução dos psicodélicos no cenário cultural dos Estados Unidos. De acordo com Hartogsohn (2016), esses conceitos sustentam que as experiências com substâncias psicodélicas e psicoativas são significativamente influenciadas por fatores contextuais, bem como por aspectos internos e externos ao indivíduo.

O termo *Set* refere-se ao universo interior da pessoa, como seu estado mental, emocional e psicológico, bem como seus medos, desejos e expectativas quanto à experiência psicodélica, além da estrutura de sua personalidade. Já o *Setting* diz respeito ao ambiente externo no qual a experiência ocorre, incluindo o cenário, a presença de outras pessoas e os contextos socioculturais, como crenças e valores predominantes na sociedade (Hartogsohn, 2016). Esses elementos, em conjunto, moldam a maneira como o indivíduo vivencia a experiência psicodélica, destacando a importância de um preparo adequado tanto interno quanto externo.

#### **4.2.3. Protocolos**

Ao contrário do que ocorre com a maioria dos psicofármacos em ambientes clínicos ou de pesquisa, a maioria dos ensaios clínicos com psilocibina aplicam dentro de um modelo de Terapia Psicodélica Assistida (TPA), a qual combina substâncias psicodélicas, no caso, a psilocibina, com sessões de terapia. O contexto terapêutico inclui inicialmente um processo de triagem e seleção de

participantes, a fim de descartar condições clínicas que contraindicam o uso do psicodélico. Após essa etapa, ocorre uma sessão preparatória com um terapeuta especializado, que orienta o paciente sobre as experiências emocionais e psicológicas esperadas durante a administração da substância. Em seguida, o participante passa por uma ou mais sessões monitoradas de psilocibina e o tratamento se encerra com uma ou mais sessões de integração, onde o terapeuta ajuda o paciente a transformar a experiência psicodélica em mudanças positivas e duradouras nos comportamentos e nas atitudes (Johnson; Griffiths, 2017).

Segundo Johnson e Griffiths (2017), acredita-se que esses fatores maximizem a eficácia, ao mesmo tempo em que minimizem os efeitos adversos. Indivíduos em estados psicóticos ou em risco de desenvolver transtornos psicóticos são considerados mais suscetíveis a reações adversas prolongadas decorrentes da administração de psicodélicos clássicos e, por isso, devem ser excluídos dos estudos com psilocibina. A psilocibina também aumenta moderadamente a pressão arterial (Griffiths *et al.*, 2011), de modo que pessoas com alto risco de problemas cardiovasculares também são excluídas.

Além das reações adversas que poderiam ocorrer na ausência dessas exclusões, o principal risco associado à administração de psilocibina e de outros psicodélicos clássicos é a possibilidade de desencadear reações psicologicamente traumáticas, como ansiedade intensa, medo e confusão, que podem levar a comportamentos perigosos em ambientes não monitorados. Portanto, a preparação dos participantes, o monitoramento das sessões e as discussões de acompanhamento sobre as sessões são considerados fatores que minimizam a ocorrência de tais reações adversas (Johnson; Richards; Griffiths, 2008).

#### **4.2.4. Estudos Clínicos**

Alguns estudos clínicos randomizados e controlados examinaram a eficácia da terapia assistida por psilocibina para o tratamento de transtornos psiquiátricos, sendo a depressão resistente ao tratamento, o transtorno depressivo maior e transtornos do humor e ansiosos relacionados ao câncer, as condições mais investigadas até o momento (Goodwin *et al.*, 2022; Davis *et al.*, 2021; Carhart-Harris *et al.*, 2021; Griffiths *et al.*, 2016; Grob *et al.*, 2011; Ross *et*

*al.*, 2016).

Um estudo de fase 2, randomizado e duplo-cego realizado por Goodwin *et al.* (2022), avaliou a segurança e eficácia de doses variadas de uma formulação sintética de psilocibina (COMP360, desenvolvida pela COMPASS Pathfinder Ltda) para depressão resistente ao tratamento: 25 mg (n=79), 10 mg (n=75) e 1 mg (n=79) como controle, por não produzir efeitos significativos sobre a percepção. Para preparação, os participantes passaram por três encontros terapêuticos. Em seguida, a intervenção ocorreu em ambiente cuidadosamente preparado, com música e viseiras para promover conforto e facilitar a experiência. Após a intervenção, duas sessões de integração ajudaram os participantes a processar a experiência. O estudo acompanhou os participantes por 12 semanas e, no segundo dia após a sessão psicodélica, foi observada melhora significativa nos sintomas depressivos em todos os grupos. Após três semanas, apenas o grupo que recebeu a dose de 25 mg manteve resultados significativos em relação ao grupo controle (1 mg), com 37% dos participantes apresentando redução de pelo menos 50% nos sintomas e 29% alcançando remissão completa. Efeitos adversos foram relatados por 77% dos participantes, sendo os mais comuns cefaleia, náusea e tontura, embora efeitos graves, como ideação e comportamento suicida, também tenham sido registrados (Goodwin *et al.*, 2022).

Davis *et al.* (2021) realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado por lista de espera com 27 participantes entre 21 a 75 anos, diagnosticados com transtorno depressivo maior, sem histórico de transtornos psicóticos, hospitalização ou tentativas de suicídio. Foi requerida a retirada gradual dos antidepressivos em uso por pelo menos 5 meias-vidas antes e até 4 meses após o tratamento. Dos 27 participantes selecionados, 24 concluíram a intervenção e foram incluídos nas análises principais. O protocolo do estudo incluía encontros preparatórios antes da primeira sessão e encontros integrativos após as sessões de psilocibina. Os participantes foram divididos em dois grupos: um de tratamento imediato (n=15) e um de tratamento tardio (n=12, utilizado como controle). Os participantes do grupo de tratamento imediato iniciaram o tratamento logo após o período de triagem e avaliações iniciais. Eles passaram por duas sessões de psilocibina (a primeira de 20mg/70kg e a segunda de 30mg/70kg), realizadas em um intervalo médio de 1,6 semanas. Durante o período de 8 semanas de

intervenção, houveram pelo menos 18 visitas presenciais, incluindo as sessões preparatórias e de acompanhamento. O grupo de tratamento tardio aguardou durante as 8 semanas antes de iniciar o tratamento com psilocibina. Durante este período de espera, eles foram monitorados semanalmente com avaliações presenciais ou breves chamadas telefônicas para acompanhar sintomas depressivos. Após o período de espera, os participantes desse grupo passaram pelo mesmo tratamento que o grupo de tratamento imediato. O estudo concluiu que a terapia assistida por psilocibina reduziu significativamente os sintomas de depressão em pacientes com TDM. No grupo de tratamento imediato, 71% dos participantes apresentaram melhora clínica já na primeira semana de tratamento, enquanto os participantes do grupo de tratamento tardio os sintomas permaneceram praticamente inalterados no mesmo período. Além disso, 54% dos participantes do grupo imediato permaneceram em remissão até a quarta semana. Os principais eventos adversos relatados foram leves e incluíram cefaleia, medo, tristeza e desconforto emocional transitório (Davis *et al.*, 2021).

Um ensaio clínico de fase 2, duplo-cego, randomizado e controlado, conduzido por Carhart-Harris *et al.* (2021), com 59 participantes diagnosticados com TDM moderado a grave e de longa duração, comparou os efeitos antidepressivos da terapia assistida por psilocibina (n=30) com os do escitalopram (n=29). Os participantes receberam suporte psicológico ao longo de todo o experimento. O grupo psilocibina recebeu duas doses de 25 mg com intervalo de 3 semanas e 6 semanas de placebo diário, enquanto o grupo escitalopram recebeu duas doses de 1 mg de psilocibina com o mesmo intervalo e 6 semanas de escitalopram diário. Para garantir um estudo duplo-cego confiável, os participantes foram informados que receberiam psilocibina, mas sem detalhes sobre a dose. Os medicamentos foram embalados em rótulos neutros, e tanto os pesquisadores quanto a equipe não tinham acesso às informações sobre o grupo de cada participante. Os resultados primários foram baseados no escore do Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report de 16 itens (QIDS-SR-16; pontuação de 0 a 27, com valores mais altos indicando depressão mais grave) entre o início do estudo e a sexta semana. O grupo psilocibina teve redução média de -8,0 no QIDS-SR-16, enquanto o grupo escitalopram apresentou -6,0 (diferença de 2,0 pontos;  $p=0,17$ ). A resposta ao tratamento

(redução superior a 50% no escore) foi de 70% no grupo psilocibina e 48% no escitalopram, com remissão (escore  $\leq 5$ ) de 57% e 28%, respectivamente. A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos (Carhart-Harris *et al.*, 2021).

Em uma outra linha de estudos, Griffiths *et al.* (2016) realizaram um ensaio randomizado, duplo-cego e cruzado de terapia assistida por psilocibina em uma amostra de pacientes com câncer em estágio avançado (n=51) com sintomas de depressão e ansiedade. O estudo comparou os efeitos de doses altas de psilocibina (22 ou 30 mg/70kg) com doses muito baixas (semelhante ao placebo, de 1 ou 3 mg/70kg), administradas em sequência contrabalanceada e com um intervalo de cinco semanas entre elas. Os pacientes foram acompanhados por um período de 6 meses após a intervenção. Para manter a integridade do estudo duplo-cego, tanto os participantes quanto os monitores receberam instruções que ocultavam as informações sobre as doses testadas, mas foram informados que a psilocibina seria administrada em ambas as sessões, em doses variadas, sendo que pelo menos uma delas seria mais elevada. Os resultados obtidos demonstraram redução no humor deprimido e ansiedade relacionada à morte, bem como aumento da qualidade de vida, do sentido de vida e do otimismo nos pacientes que receberam doses mais altas de psilocibina, em comparação ao efeito placebo. Ao final do acompanhamento, os efeitos positivos se mantiveram em cerca de 80% dos participantes. Os participantes relacionaram as melhorias nas atitudes em relação à vida e a si mesmos, no humor, nas relações e na espiritualidade à vivência proporcionada pela experiência psicodélica mais intensa. Os autores também associaram os efeitos positivos da terapia à experiência mística induzida por altas doses de psilocibina (Griffiths *et al.*, 2016).

Grob *et al.* (2011) conduziram um estudo duplo-cego, cruzado e controlado por placebo em pacientes com câncer em estágio avançado e ansiedade reativa (n=12) com o objetivo de analisar a segurança e eficácia da psilocibina. Os participantes foram submetidos a duas sessões de terapia assistida por psilocibina com intervalo de várias semanas entre elas. Na primeira sessão, foi administrada uma dose moderada de 0,2 mg/kg de psilocibina e na segunda sessão, 250 mg de niacina (controle). As respostas fisiológicas e psicológicas observadas com a psilocibina se demonstraram seguras e sem ocorrência de

eventos adversos significativos. Além disso, os resultados do estudo demonstraram redução significativa na ansiedade após o primeiro e o terceiro mês de acompanhamento, com base no State-Trait Anxiety Inventory e melhora do humor após 6 meses, com base no Beck Depression Inventory (Grob *et al.*, 2011).

Na mesma linha, Ross *et al.* (2016) realizaram um estudo crossover, duplo-cego e controlado por placebo em uma população amostral ligeiramente maior e com uma dose de psilocibina mais alta do que a utilizada por Grob *et al.* (2011). Neste estudo, 29 pacientes com ansiedade e depressão relacionadas ao câncer foram designados a receber ou uma dose única de 0,3 mg/kg de psilocibina ou 250 mg de niacina (como placebo) enquanto recebiam acompanhamento terapêutico. O crossover ocorreu na sétima semana após a primeira dose, e os participantes foram acompanhados ao longo de 6 meses e 2 semanas. Antes do crossover, os resultados primários demonstraram que a psilocibina proporcionou melhoras imediatas e substanciais na ansiedade e na depressão, além de reduzir a desesperança relacionada ao câncer, bem como melhora no bem-estar espiritual e na qualidade de vida. Os efeitos ansiolíticos e antidepressivos se mantiveram ao longo dos 6,5 meses em aproximadamente 70% dos participantes. Os autores concluíram importantes relações entre os efeitos positivos da psilocibina à experiências místicas durante a terapia (Ross *et al.*, 2016).

Um estudo mais recente, *open-label*, realizado por Ellis *et al.*, (2025) avaliou a eficácia e segurança da psilocibina em veteranos de guerra (n=15) diagnosticados com transtorno depressivo resistente ao tratamento (determinado pela falha na resposta a 5 tratamentos ou duração do quadro depressivo > 2 anos). Os critérios de exclusão incluíram histórico de transtornos psiquiátricos graves, abuso de substâncias, risco de suicídio e condições médicas instáveis. Após três sessões preparatórias, os participantes receberam uma dose única de 25 mg de psilocibina sintética (COMP360) em um ambiente controlado, com suporte terapêutico. No dia seguinte à terapia psicodélica assistida, foi realizada uma sessão de integração para processar a experiência vivenciada. Os resultados, avaliados três semanas após a intervenção, mostraram melhora nos sintomas depressivos em 60% dos participantes, com 53% alcançando remissão.

Após 12 semanas, 47% mantiveram os benefícios e 40% permaneceram em remissão (Ellis *et al.*, 2025).

Os estudos clínicos analisados indicam que a terapia assistida por psilocibina apresenta um potencial promissor no tratamento de transtornos psiquiátricos, especialmente para a depressão resistente e transtorno depressivo maior, além de transtornos do humor e ansiosos relacionados ao câncer. Os resultados apontam reduções rápidas e significativas nos sintomas depressivos e ansiosos, frequentemente relacionadas a experiências psicodélicas mais intensas e místicas. Embora a segurança geral tenha sido constatada, efeitos adversos também foram relatados, sendo os mais preocupantes os relacionados à comportamentos suicidas, ressaltando a necessidade de monitoramento e suporte terapêutico adequado. Esses achados reforçam a relevância de novas pesquisas para estabelecer protocolos seguros e eficazes para o uso clínico da psilocibina.

#### **4.3. LIMITAÇÕES**

Embora a psilocibina tenha demonstrado efeitos promissores para o tratamento de condições como depressão resistente, transtorno depressivo maior e transtornos do humor e ansiosos relacionados ao câncer, sua aplicação clínica ainda enfrenta diversas limitações que precisam ser consideradas.

Uma delas se dá pela dificuldade em se estabelecer um grupo controle adequado em estudos clínicos. Os pacientes que participam de pesquisas com psicodélicos experienciam efeitos subjetivos profundos, dificultando a comparação direta com grupos que recebem doses placebo ou outros tratamentos como controle, comprometendo a validade dos resultados. Outra questão a ser considerada se dá pelo tamanho reduzido das amostras populacionais. A falta de estudos com populações amostrais maiores dificultam a generalização dos resultados e a capacidade de identificar diferenças importantes entre grupos com diferentes níveis depressivos, por exemplo.

Apesar da segurança considerável quanto ao uso da psilocibina, seus efeitos não são isentos de eventos adversos, sendo os mais comuns náuseas e ansiedade, embora efeitos mais graves possam ocorrer, como reações psicóticas graves e comportamentos suicidas, principalmente em indivíduos com

predisposição a tais sintomas. Embora esses eventos sejam raros, é fundamental a realização de estudos detalhados que possam estabelecer a segurança a longo prazo dessa terapia, além de se investigar a frequência ideal de sessões de acordo com a gravidade dos sintomas de cada paciente.

A seleção dos participantes para estudos com psilocibina geralmente exclui indivíduos com histórico de transtornos psiquiátricos graves, transtornos por uso de substâncias e tendências suicidas, limitando a compreensão dos efeitos e da segurança da terapia assistida por psilocibina apenas para casos específicos de depressão maior e depressão resistente, desafiando a busca por alternativas terapêuticas para contextos clínicos mais complexos, tendo em vista que a depressão muitas vezes coexiste com as condições mencionadas acima.

O tratamento com a terapia assistida por psilocibina envolve custos elevados, uma vez que exige infraestrutura especializada, como ambientes controlados e acompanhamento terapêutico qualificado, trazendo questionamentos sobre quem teria acesso a essa modalidade terapêutica, considerando as desigualdades sociais e econômicas em que os transtornos depressivos tomam forma.

Além disso, a psilocibina ainda é classificada como uma substância controlada em muitos países, o que restringe sua disponibilidade tanto para pesquisas quanto para tratamentos clínicos. Embora avanços importantes tenham ocorrido em termos de regulamentação nos últimos anos, possibilitando avanços consideráveis em contexto de estudos clínicos, a aprovação do uso terapêutico possui desafios legais e éticos a serem resolvidos.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A presente revisão narrativa buscou explorar o entendimento sobre os transtornos depressivos, tendo como foco principal a depressão resistente ao tratamento. Foi possível mapear as práticas terapêuticas convencionais e as novas abordagens inovadoras, destacando-se entre elas a terapia psicodélica assistida, em especial a que se utiliza a psilocibina como substância psicodélica facilitadora.

Evidências clínicas demonstraram resultados promissores a partir da

terapia assistida por psilocibina, incluindo resultados rápidos e significativos quanto à redução dos sintomas depressivos em pacientes com transtorno depressivo maior e transtorno depressivo resistente. Um aspecto que parece ser fundamental para esses resultados está relacionado à experiência psicodélica mística vivenciada pelos participantes, descrita como uma experiência transformadora capaz de modificar positivamente o sentido de vida e o bem-estar de quem a vivencia. Estudos correlacionam mudanças duradouras no humor e na atitude em relação à vida a tais experiências psicodélicas intensas.

Apesar desses avanços, ainda existem desafios importantes a serem superados, como a dificuldade em estabelecer grupos controle nos estudos clínicos, a dificuldade em se aplicar as pesquisas em populações maiores e mais diversas, além da necessidade de uma avaliação contínua quanto à eficácia e segurança a longo prazo. Questões regulatórias e o alto custo também representam obstáculos para a aplicação da terapia em larga escala.

É válido ressaltar que, muito antes do renascimento da psilocibina no campo científico, os cogumelos psicodélicos já eram utilizados há milênios por culturas indígenas e pré-históricas em práticas de cura e conexão espiritual. Esses saberes desempenharam um papel fundamental ao inspirar o interesse científico pela psilocibina, ressaltando a importância de unir a inovação científica aos conhecimentos ancestrais que construíram a base para que novos caminhos pudessem ser visualizados.

## REFERÊNCIAS

ADAY, J. D. *et al.* Psychedelic Commercialization: A Wide-Spanning Overview of the Emerging Psychedelic Industry. **Psychedelic Medicine**, v. 1, n. 3, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1089/psymed.2023.0013>. Disponível em: [https://assets.foleon.com/eu-central-1/de-uploads-7e3kk3/28090/6-aday\\_et\\_al\\_2023\\_c27022363207.pdf](https://assets.foleon.com/eu-central-1/de-uploads-7e3kk3/28090/6-aday_et_al_2023_c27022363207.pdf). Acesso em: 10 Dez. 2024.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento *et al.*; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli *et al.* 5ª Edição. Porto Alegre, 2014. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. Disponível em: <https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>. Acesso em: 04 Nov. 2024.

AROSIO, B. *et al.* Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, Lausanne, Switzerland, v. 12, n. 626906, 2021. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.626906. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/behavioral-neuroscience/articles/10.3389/fnbeh.2021.626906/full>. Acesso em: 02 Dez. 2024.

BARRETT, F. S.; JOHNSON, M. W.; GRIFFITHS, R. R. Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. **Journal of Psychopharmacology**, Oxford, v. 29, n. 11, p. 1182-1190, 2015. DOI: 10.1177/0269881115609019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26442957/>. Acesso em: 16 Dez. 2025.

BARRETT, F. S; GRIFFITHS, R. R. Classic Hallucinogens and Mystical Experiences: Phenomenology and Neural Correlates. **Current Topics in Behavioral Neuroscience**, Heidelberg, Germany, v. 36, p. 393-430, 2018. DOI: 10.1007/7854\_2017\_474. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401522/>. Acesso em: 22 Dez. 2024.

BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. **Neuron**, Cambridge, U.S.A., v. 107, i. 2, p. 234–256, 2020. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>. Acesso em: 02 Dez. 2024.

BEZERRA, S. G. Q. **Potencial Terapêutico da Psilocibina no Transtorno Depressivo: Uma Revisão**. Orientador: Francinalva Dantas de Medeiros. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/24368>. Acesso em: 20 Nov. 2024.

CARHART-HARRIS, R. *et al.* Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 384, n. 15, p. 1402-1411, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2032994. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032994>. Acesso em: 22 Jan. 2025.

CASTRÉN, E.; ANTILA, H. Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. **Molecular Psychiatry**, Hampshire, England, v. 22, n. 8, p. 1085–1095, 2017. DOI: 10.1038/mp.2017.61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397840/>. Acesso em: 02 Jan. 2025.

CHARNAY, Y.; LEGER, L. Brain serotonergic circuitries. **Dialogues in Clinican Neuroscience**, England, v. 12, n. 4, p. 471-487, 2010. DOI: 10.31887/DCNS.2010.12.4/ycharnay. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21319493/>. Acesso em: 05 Dez. 2024.

CORREA, R. *et al.* Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? **Journal of Affective Disorders**, New York, v. 127, i. 1-3, p. 10-18, 2010. DOI: 10.1016/j.jad.2010.06.036. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032710004647?via%3Dihub>. Acesso em: 21 Nov. 2024.

CORYWELL, W. Manual MSD: versão para profissionais de saúde. Rahway, NJ, EUA e afiliadas: Merck & Co., Inc., 2023. Transtornos psiquiátricos: Transtornos do Humor: **Transtornos Depressivos**. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/transtornos-psiqui%C3%A1tricos/transtornos-do-humor/transtornos-depressivos>. Acesso em: 04 Nov. 2024.

CUIJPERS, P. *et al.* The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders, New York**, v. 159, p. 118-126, 2014. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679399/>. Acesso em: 05 Dez. 2024.

DAVIS, A. K. *et al.* Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**, s.l., v. 78, n. 5, p. 481-489, 2021. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33146667/>. Acesso em: 16 Dez. 2024.

DEBATTISTA, C. Agentes Antidepressivos. In: KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12ª Edição. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2014. Seção V, capítulo 30, p. 521- 542. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5015222/mod\\_resource/content/1/Livro%20.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5015222/mod_resource/content/1/Livro%20.pdf). Acesso em: 13 Jan. 2025.

DIAS, I. K. S. *et al.* Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 71 n.3, p. 248-252, 2022. DOI: 10.1590/0047-2085000000371. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/KXyvRwryMfHTVMRDHBMD7zN/?lang=pt>. Acesso em 15 Nov. 2024.

DINIZ, O. G. L. **Usos, Bioquímica e Atividade Biológica do Psilocybe spp.** 1999. Monografia (Especialização em Fitoterapia). Instituto Brasileiro de Estudos Homeopáticos - IBEHE, Núcleo Superior de Estudos Governamentais da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - NUSEG/UERJ, Rio de Janeiro.

Disponível em:

[https://www.academia.edu/9077706/USOS\\_BIOQU%C3%8DMICA\\_E\\_ATIVIDADE\\_BIOL%C3%93GICA\\_DO\\_PSILOCYBE\\_SPP](https://www.academia.edu/9077706/USOS_BIOQU%C3%8DMICA_E_ATIVIDADE_BIOL%C3%93GICA_DO_PSILOCYBE_SPP). Acesso em: 20 Jan. 2025.

DIVITO, A.J.; LEGER, R. F. Psychedelics as an emerging novel intervention in the treatment of substance use disorder: a review. **Molecular Biology Reports**, New York, v. 47, p. 9791–9799, 2020. DOI: 10.1007/s11033-020-06009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-020-06009-x#citeas>. Acesso em: 15 Jan. 2025.

DUMAN, R. S.; HENINGER, G. R.; NESTLER, E. J. A molecular and cellular theory of depression. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v. 54, n. 7, p. 597-606, 1997. DOI: 10.1001/archpsyc.1997.01830190015002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9236543/>. Acesso em: 02 Dez. 2024.

DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biological Psychiatry**, Philadelphia, v. 59, n. 12, p. 1116-1127, 2006. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631126/>. Acesso em: 02 Dez. 2024.

ELLIS, S. *et al.* Single-dose psilocybin for U.S. military Veterans with severe treatment-resistant depression - A first-in-kind open-label pilot study. **Journal of Affective Disorders**, New York, v. 369, p. 381-389, 2025. DOI: 10.1016/j.jad.2024.09.133. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39343309/>. Acesso em: 20 Dez. 2024.

FAVARETTO, B. G. S.; FERREIRA, D. I. A. R.; MARSON, P. G. Psilocibina e Cogumelos Alucinógenos. In: FAVARETTO, B. G. S.; MARSON, P. G. **Drogas: O que Sabemos Sobre**. 1ª Ed. Editora Appris, Curitiba, 2021. Capítulo VII, p. 155-172. E-book. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=MX1GEAAAQBAJ&lpg=PT136&dq=efeitos%20alucin%C3%B3genos%20psilocibina&hl=pt-BR&pg=PP1#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 05 Dez. 2024.

FEITOSA, F. B. A depressão pela perspectiva biopsicossocial e a função protetora das habilidades sociais. **Psicologia: Ciência e Profissão**, Rondônia, v. 34, n. 2, p. 488-499, 2014. DOI: 10.1590/1982-3703000992013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pcp/a/vsktmfnpFVXgG7pctbZvvNh/?lang=pt> Acesso em 26 Dez. 2024.

FRICKE, J. *et al.* Scalable Hybrid Synthetic/Biocatalytic Route to Psilocybin. **Chemistry**, Weinheim, Germany, v. 26, n. 37, p. 8281-8285, 2020. DOI: 10.1002/chem.202000134. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101345/>. Acesso em: 06 Dez. 2025.

FRICKE, J.; BLEI, F.; HOFFMEISTER, D.. Enzymatic synthesis of psilocybin. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, Germany, v. 56, n. 40, p. 12352-12355, 2017. DOI: 10.1002/anie.201705489. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28763571/>. Acesso em: 15 Dez. 2024.

FROESE, T.; GUZMÁN, G.; GUZMÁN-DÁVALOS, L. On the origin of the genus *Psilocybe* and its potential ritual use in Ancient Africa and Europe. **Economic**

**Botany**, v. 70, n. 2, p. 103-114, 2016. DOI: 10.1007/s12231-016-9342-2.

Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/302920436> On the origin of the genus *Psilocybe* and its potential ritual use in ancient Africa and Europe.

Access in: 03 Dez. 2024.

G1. Uso da MDMA para tratamento do estresse pós-traumático é rejeitado pela FDA. **Globo Comunicações e Participações S/A**, São Paulo, 09 ago. 2024.

Saúde. Disponível em:

<https://g1.globo.com/saude/noticia/2024/08/09/uso-da-mdma-para-tratamento-do-estresse-pos-traumatico-e-rejeitado-pela-fda.ghtml>. Acesso em: 18 nov. 2024.

GERBER, K. *et al.* Ethical Concerns about Psilocybin Intellectual Property. **ACS Pharmacology and Translational Science**, Washington D. C. , v. 4, n. 2, p.

573-577, 2021. DOI: 10.1021/acspsci.0c00171. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33860186/>. Acesso em: 04 Dez. 2025.

GONÇALVES, W. S. *et al.* Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento. **Medicina, Ciência e Arte**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 3, p. 94-104, 2022. Disponível em:

<https://medicinacienciaearte.emnuvens.com.br/revista/article/view/32>. Acesso em: 20 Nov. 2024.

GOODWIN, G. M. *et al.* Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v.

387, n. 18, p. 1637-1648, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206443. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36322843/>. Acesso em: 18 Dez. 2024.

GRIFFITHS, R. R. *et al.* Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. **Psychopharmacology**, Berlin, v.

218, n. 4, p. 649-665, 2011. DOI: 10.1007/s00213-011-2358-5. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21674151/>. Acesso em: 22 Dec. 2024.

GRIFFITHS, R. R. *et al.* Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, Oxford, v. 30, n. 12, p.

1181-1197, 2016. DOI: 10.1177/0269881116675513. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909165/>. Acesso em: 23 Jan. 2025.

GRIFFITHS, R. R.; BARRET, F. S. Classic Hallucinogens and Mystical Experiences: Phenomenology and Neural Correlates. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, Heidelberg, v. 36, s.n., p. 393-430, 2018. DOI:

10.1007/7854\_2017\_474. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401522/>. Acesso em: 23 Dez. 2024.

GROB, C. S. *et al.* Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. **Archives of General Psychiatry**, s.l., v. 68, n. 1, p.

71-78, 2011. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.116. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20819978/>. Acesso em: 24 Jan. 2025.

HARTOGSOHN, I. Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. **Journal of**

**Psychopharmacology**, Oxford, v. 30, n. 12, p. 1259-1267, 2016. DOI: 10.1177/0269881116677852. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/310472061\\_Set\\_and\\_setting psychedelics\\_and\\_the\\_placebo\\_response\\_An\\_extra-pharmacological\\_perspective\\_on\\_psychopharmacology](https://www.researchgate.net/publication/310472061_Set_and_setting psychedelics_and_the_placebo_response_An_extra-pharmacological_perspective_on_psychopharmacology). Acesso em: 24 Nov. 2024.

HERBERT, J. Cortisol and depression: Three questions for psychiatry. **Psychological Medicine**, Cambridge, U.K., v. 43, n. 3, p. 449–469, 2012. DOI: 10.1017/S0033291712000955. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564216/>. Acesso em: 02 Dec. 2024.

HOLLAND, J. **Ecstasy: The Complete Guide**: A Comprehensive Look at the Risks and Benefits of MDMA. Rochester, Vermont: Park Street Press, 2001.

INSTITUTO DE ESTUDOS PARA POLÍTICAS DE SAÚDE. IEPS. Saúde Mental: **Depressão cresce entre brasileiros e desigualdades dificultam acesso ao tratamento, mostra estudo inédito lançado na 4ª edição do “Diálogos IEPS”**. 26 out. 2021, atualizado em 02 mai. 2024. Disponível em: <https://ieps.org.br/depressao-cresce-entre-brasileiros-e-desigualdades-dificultam-acesso-ao-tratamento-mostra-estudo-inedito-lancado-no-quarto-dialogos-ieps/>. Acesso em: 27 nov. 2024.

JOHNSON, M. W.; GRIFFITHS, R. R. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. **Neurotherapeutics**, New York, v. 14, n. 3, p. 734-740, 2017. DOI: 10.1007/s13311-017-0542-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585222/>. Acesso em: 22 Jan. 2025.

JOHNSON, M. W.; RICHARDS, W. A.; GRIFFITHS, R. R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. **Journal of Psychopharmacology**, Oxford, v. 22, n. 6, p. 603-620, 2008. DOI: 10.1177/0269881108093587. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18593734/>. Acesso em: 22 Jan. 2025.

KENNEDY S. H. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. **Canadian Journal of Psychiatry**, Toronto, v. 61, n. 9, p. 540-560, 2016. DOI: 10.1177/0706743716659417. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486148/>. Acesso em: 14 Jan. 2025.

KO, K. *et al.* Psychedelic therapy for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, New York, v. 322, p. 194-204, 2023. DOI: 10.1016/j.jad.2022.09.168. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36209780/>. Acesso em: 15 Jan. 2025.

KOMETER, M. *et al.* Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. **Biological Psychiatry**, New York, v. 72, n. 11, p.898-906, 2012. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.04.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22578254/>. Acesso em: 03 Dez. 2024.

KORNSTEIN, S. G.; SCHNEIDER, R. K. Clinical features of treatment-resistant depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, s.l., v. 62, s. 16, p. 18-25, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11480880/>. Acesso em: 20 Nov. 2024.

KREDIET, E. *et al.* Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, Vienna, v. 23, i. 6, p. 385-400, 2020. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa018. Disponível em: <https://academic.oup.com/ijnp/article/23/6/385/5805249>. Acesso em: 15 Jan. 2025.

LOWE, H. *et al.* The Therapeutic Potential of Psilocybin. **Molecules**, Basel, Switzerland v. 26, n. 10, p. 2948, 2021. DOI: 10.3390/molecules26102948. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34063505/>. Acesso em: 03 Dez. 2024.

MADSEN, M. K. *et al.* Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. **Neuropsychopharmacology**, New York, v. 44, n. 7, p. 1328-1334, 2019. DOI: 10.1038/s41386-019-0324-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685771/>. Acesso em: 05 Dez. 2024.

MILEV, R. V. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. **Canadian Journal of Psychiatry**, Toronto, v. 61, n. 9, p. 561-575, 2016. DOI: 10.1177/0706743716660033. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486154/>. Acesso em: 21 Nov. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Governo Federal. Saúde de A-Z: **Depressão**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao#:~:text=De%20acordo%20com%20estudo%20epidemiol%C3%B3gico,associada%20a%20um%20transtorno%20f%C3%ADsico>. Acesso em: 10 Nov. 2024.

MOLINER, R. *et al.* Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. **Nature Neuroscience**, New York, v. 26, p. 1032–1041, 2023. DOI: 10.1038/s41593-023-01316-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37280397/>. Acesso em: 15 Jan. 2025.

MUTTONI, S.; ARDISSINO, M.; JOHN, C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, New York, v. 258, p. 11-24, 2019. DOI: 10.1016/j.jad.2019.07.076. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032719309127>. Acesso em: 15 Jan. 2025.

NICHOLS, C. D. *et al.* Hallucinogens and Drosophila: linking serotonin receptor activation to behavior. **Neuroscience**, Oxford, v. 115, n. 3, p. 979-984, 2002. DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00354-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12435434/>. Acesso em: 22 Jan. 2025.

NICHOLS, D. E. Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. **The Journal of Antibiotics**, Tokyo, v. 73, p. 679-686, 2020. DOI: 10.1038/s41429-020-0311-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41429-020-0311-8>. Acesso em: 03 Fev. 2025.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Depressão**. Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 10 Nov. 2024.

PASSIE, T. *et al.* The pharmacology of psilocybin. **Addiction Biology**, Cambridge, U.S.A., v. 7, n. 4, p. 357-364, 2002. DOI: 10.1080/1355621021000005937. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14578010/>. Acesso em: 03 Dez. 2024.

QIN, D. D. *et al.* Prolonged secretion of cortisol as a possible mechanism underlying stress and depressive behaviour. **Scientific Reports**, London, v. 6, e30187, 2016. DOI: 10.1038/srep30187. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4957121/>. Acesso em: 02 Dec. 2024.

RIZVI, S. J. *et al.* Treatment-resistant depression in primary care across Canada. **Canadian Journal of Psychiatry**, Toronto, v. 59, n. 7, p. 349-357, 2014. DOI: 10.1177/070674371405900702. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25007419/>. Acesso em: 20 Nov. 2024.

ROSS, S. *et al.* Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. **Journal of Psychopharmacology**, s.l., v. 30, n. 12, p. 1165-1180, 2016. DOI: 10.1177/0269881116675512. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909164/>. Acesso em: 24 Jan. 2025.

ROSSATO, L. G. Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia. Porto Alegre - RS. **Avaliação Quimiotaxonômica de Cogumelos da Espécie Psilocybe Wrightii**. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/16019/000672227.pdf?sequence=1>. Acesso em: 05 Dez. 2025.

RUTHÉ, H. G. *et al.* Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, New York, v. 137, i. 1-3, p. 35-45, 2012. DOI: 10.1016/j.jad.2011.02.020. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032711000747?via%3Dihub>. Access in: 20 Nov. 2024.

RYBAK, Y. E. *et al.* Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. **Depression and Anxiety**, New Jersey, v. 38, n. 4, p. 456-467, 2021. DOI: 10.1002/da.23135. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33528865/>. Acesso em: 20 Nov. 2024.

SANTOS, H. C.; MEDEIROS, C. I. S. O renascimento da terapia psicodélica: Uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, s.l., v. 10, n. 9, p. e48510918122. DOI: 10.33448/rsd-v10i9.18122. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18122>. Acesso em: 16 Jan. 2025.

SCHILDKRAUT, J. J.; KETY, S. S. Biogenic Amines and Emotion: Pharmacological studies suggest a relationship between brain biogenic amines and affective state. **Science**, Washington D.C., v.156, n. 3771, p. 21 - 30, 1967. DOI: 10.1126/science.156.3771.21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5335690/>. Acesso em: 02 Dez. 2024.

SESSA, B. Can psychedelics have a role in psychiatry once again? **British Journal of Psychiatry**, Cambridge, v. 185, p. 457-458, 2005. DOI: 10.1192/bjp.186.6.457. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928353/>. Acesso em: 16 Jan. 2025.

SHARMA, P. *et al.* Psilocybin history, action and reaction: A narrative clinical review. **Journal of Psychopharmacology**, Oxford, v. 37, n. 9, p. 849–865, 2023. DOI: 10.1177/02698811231190858. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37650489/>. Acesso em: 20 Jan. 2025.

SI, T.; WANG, P. When is antidepressant polypharmacy appropriate in the treatment of depression? **Shanghai Archives of Psychiatry**, Xangai, v. 26, n. 6, p. 357-359, 2014. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.214152. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642110/>. Acesso em: 15 Jan. 2025.

SPRAVATO®: **cloridrato de escetamina**. Farmacêutico responsável Erika Diago Rufino. Lakewood, USA: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363435>. Acesso em: 14 Jan. 2025

SULLIVAN, P. F.; NEALE, M. C.; KENDLER, K. S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **American Journal of Psychiatry**, Washington D.C., v. 157, n. 10, p. 1552-152, 2000. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>. Acesso em: 15 Nov. 2024.

TENG, Chei Tung *et al.* Epidemiologia e ônus da depressão resistente ao tratamento no Brasil: análise do subgrupo brasileiro do estudo de observação multicêntrico TRAL. **Jornal Brasileiro De Economia Da Saúde**, São Paulo, v. 13, n. 3, p. 310-321, 2021. DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p310-21. Disponível em: <https://www.jbes.com.br/index.php/jbes/article/view/113>. Acesso em: 13 Jan. 2025.

TYLŠ, F.; PÁLENÍČEK, T.; HORÁČEK, J. Psilocybin—summary of knowledge and new perspectives. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 3, p. 342-356, 2014. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.12.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24444771/>. Acesso em: 20 Jan. 2025.

WOHLEB, E. S. *et al.* Integrating Neuroimmune Systems in the Neurobiology of Depression. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 17, p. 497–511, 2016. DOI: 10.1038/nrn.2016.69. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn.2016.69>. Acesso em: 02 Dez. 2024.