



Psilocibina e neuroplasticidade: novas perspectivas terapêuticas para depressão resistente

Psilocybin and neuroplasticity: emerging therapeutic perspectives for treatment-resistant depression

Psilocibina y neuroplasticidad: nuevas perspectivas terapéuticas para la depresión resistente

 **Leticia de Almeida Castro** E-mail: leticia.acastro@hotmail.com

André Luiz dos Anjos Simões Júnior E-mail: luizandre07@icloud.com

 **Guilherme Glanizeli Corradi Simões** E-mail: corradiguilherme@gmail.com

 **Vagner Rocha Simonin de Souza** E-mail: vagner.souza@multivix.edu.br

Faculdade Multivix Vila Velha, ES, Brasil

Lucas Luís Meigre Dias Pereira E-mail: luucas.pereira@multivix.edu.br

Faculdade Multivix Vila Velha, ES, Brasil

 **Ariely Lirio de Sousa Lacerda** E-mail: arielylirio@gmail.com

Faculdade Multivix Vila Velha, ES, Brasil

 **Cristiane Lyrio da Silva** E-mail: cristianesilva16@professor.multivix.edu.br

Faculdade Multivix Vila Velha, ES, Brasil



Resumo: A depressão é um transtorno mental multifatorial e uma das principais causas de incapacidade global. Parte dos pacientes não responde aos antidepressivos convencionais, caracterizando a depressão resistente ao tratamento [DRT]. Este estudo investigou o potencial terapêutico da psilocibina na DRT, com foco em seus efeitos sobre a neuroplasticidade. Realizou-se revisão integrativa nas bases PubMed, Scielo e Cochrane Library, incluindo estudos publicados entre 2019 e 2026. Os resultados indicam que a psilocibina aumenta a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), estimula o crescimento de espinhos dendríticos e promove reorganização sináptica em regiões como córtex pré-frontal e hipocampo. Ensaios clínicos demonstram melhora significativa e sustentada dos sintomas depressivos após uma ou duas administrações, especialmente associadas à psicoterapia. Conclui-se que a psilocibina é uma alternativa promissora para DRT, embora sejam necessários mais estudos e regulamentação para garantir seu uso seguro e eficaz.

Palavras-chave: neuroplasticidade; depressão resistente; psilocibina; terapia psicodélica; neurociência.

Abstract: Depression is a multifactorial mental disorder and a leading cause of global disability. A subset of patients does not respond to conventional antidepressants, characterizing treatment-resistant depression [TRD]. This study aimed to investigate the therapeutic potential of psilocybin in TRD, focusing on its effects on neuroplasticity. An integrative literature review was conducted using PubMed, Scielo, and Cochrane Library, including studies published between 2019 and 2026. Findings indicate that psilocybin increases brain-derived neurotrophic factor [BDNF] expression, promotes dendritic spine growth, and enhances synaptic reorganization in brain regions associated with mood and cognition, such as the prefrontal cortex and hippocampus. Clinical trials demonstrate significant and sustained improvement in depressive symptoms after one or two administrations, particularly when combined with psychotherapy. Psilocybin emerges as a promising therapeutic alternative for TRD; however, further studies and regulatory frameworks are required to ensure safe and effective use.

Keywords: neuroplasticity; treatment-resistant depression; psilocybin; psychedelic therapy; neuroscience.

Resumen: La depresión es un trastorno mental multifactorial y una de las principales causas de discapacidad global. Una proporción de pacientes no responde a los antidepressivos convencionales, lo que caracteriza la depresión resistente al tratamiento [DRT]. Este estudio tuvo como objetivo investigar el potencial terapéutico de la psilocibina en la DRT, con énfasis en sus efectos sobre la neuroplasticidad. Se realizó una revisión integradora en las bases PubMed, Scielo y Cochrane Library, incluyendo estudios publicados entre 2019 y 2026. Los resultados indican que la psilocibina incrementa la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro [BDNF], favorece el crecimiento de espinas dendríticas y promueve la reorganización sináptica en regiones como la corteza prefrontal y el hipocampo. Ensayos clínicos muestran mejoría significativa y sostenida de los síntomas depresivos tras una o dos administraciones, especialmente combinadas con psicoterapia. Se concluye que la psilocibina es una alternativa terapéutica prometedora, aunque se requieren más estudios y regulación para garantizar su uso seguro y eficaz.

Palabras clave: neuroplasticidad; depresión resistente; psilocibina; terapia psicodélica; neurociencia.

Introdução

A depressão ultrapassa a noção de um simples estado passageiro de tristeza, configurando-se como um transtorno mental que afeta de maneira profunda a forma como o indivíduo sente, pensa e se comporta no cotidiano. Entre seus sintomas mais frequentes estão o desânimo persistente, alterações no apetite e no sono, perda de interesse por atividades antes prazerosas e, em casos mais graves, a presença de pensamentos suicidas. Segundo a Organização Mundial da Saúde [WHO, 2023], mais de 300 milhões de pessoas no mundo convivem com essa condição, que se mantém entre as principais causas de incapacidade global. No Brasil, cerca de 5,8% da população é afetada pela depressão, colocando o país entre os de maior prevalência nas Américas [OPAS, 2022]. Dados indicam ainda o aumento no número de afastamentos do trabalho relacionados à doença, evidenciando seus impactos não apenas na saúde mental, mas também na produtividade econômica. Entre os fatores associados ao desenvolvimento do transtorno estão predisposição genética, experiências traumáticas, estresse crônico e alterações neuroquímicas no cérebro [APA, 2014]. Apesar de sua ampla incidência e dos avanços no tratamento, o estigma social que cerca os transtornos mentais ainda dificultam o reconhecimento dos sintomas e o acesso à ajuda adequada, contribuindo para o agravamento do quadro e para a manutenção do sofrimento psicológico [APA, 2014].

Embora existam diversas abordagens terapêuticas, como antidepressivos e psicoterapia, muitos pacientes não apresentam uma resposta satisfatória ao tratamento inicial, o que torna necessário o uso de estratégias alternativas para o manejo da depressão [WHO, 2017]. Em diversas situações, os sintomas persistem mesmo após o uso correto de diferentes medicamentos, caracterizando a chamada depressão resistente ao tratamento [DRT], que afeta aproximadamente um terço dos indivíduos com depressão maior [McIntyre *et al.*, 2023]. Essa forma de resistência está ligada a mudanças neurobiológicas significativas, especialmente em áreas do cérebro como o córtex pré-frontal, o hipocampo e a amígdala, prejudicando a neuroplasticidade, a capacidade do cérebro de se adaptar e se reorganizar [Duman; Aghajanian, 2012]. Estima-se que até 20% dos pacientes abandonem o tratamento inicial e que 60% não atinjam a remissão completa [Brenner *et al.*, 2026].

Nesse contexto, o interesse pelo uso terapêutico de substâncias psicodélicas, como a psilocibina, tem crescido significativamente. Encontrada em cogumelos do gênero *Psilocybe*, a psilocibina age nos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, alterando a conectividade neural e associando-se a efeitos antidepressivos rápidos e potencialmente duradouros [Carhart-Harris *et al.*, 2023]. Estudos clínicos mostram que doses únicas ou baixas de psilocibina podem aliviar os sintomas em pacientes com DRT, além de estimular a neuroplasticidade [Davis *et al.*, 2021a]. A Food and Drug Administration [FDA] reconheceu a psilocibina como “terapia inovadora” para depressão, impulsionando pesquisas, embora seu uso clínico ainda seja restrito em países como o Brasil [Reiff *et al.*, 2020].

Diante desse cenário, torna-se fundamental investigar a eficácia e os mecanismos envolvidos no uso terapêutico da psilocibina, especialmente sua influência sobre o sistema nervoso central e a conectividade cerebral, que podem representar avanços significativos no tratamento de transtornos mentais, sobretudo para pacientes que apresentam resistência aos tratamentos habituais. Este estudo se concentra na análise das evidências científicas relacionadas ao uso terapêutico da psilocibina na depressão resistente, com ênfase em seus efeitos sobre a neuroplasticidade.

Assim, o presente estudo tem como objetivo geral investigar o potencial da psilocibina como alternativa terapêutica para a depressão resistente, com foco em seus efeitos sobre a neuroplasticidade cerebral. Entre os objetivos específicos, destacam-se a descrição dos mecanismos de ação da psilocibina nos receptores serotoninérgicos, a análise de sua influência na neuroplasticidade e conectividade neural, a avaliação das alterações na atividade cerebral decorrentes do uso da substância em pacientes com DRT, bem como a identificação dos benefícios, riscos e aspectos legais relacionados ao seu uso clínico.

Referencial teórico

Bases Neurobiológicas e Terapêuticas da Depressão e da Resistência ao Tratamento

A depressão é um transtorno mental de origem multifatorial e recorrente, que afeta de forma expressiva a qualidade de vida dos indivíduos. Caracteriza-se por humor deprimido persistente, perda de interesse ou prazer em atividades antes significativas (anedonia), alterações no sono e no apetite, além de prejuízos cognitivos e funcionais [APA, 2014]. Do ponto de vista fisiopatológico, trata-se de uma condição resultante da interação entre fatores neuroquímicos, genéticos, estruturais e ambientais, os quais contribuem para o desequilíbrio do funcionamento cerebral.

A hipótese monoaminérgica foi uma das primeiras tentativas de explicar a base biológica da depressão, sugerindo que o transtorno decorre da diminuição na disponibilidade de neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e dopamina no sistema nervoso central [Delgado, 2000]. Embora essa teoria tenha fornecido sustentação para o desenvolvimento dos antidepressivos clássicos, mostrou-se insuficiente para abranger toda a complexidade clínica e neurobiológica da doença.

Com o avanço das pesquisas em neurociência, verificou-se que a depressão envolve alterações estruturais e funcionais em áreas cerebrais associadas à regulação emocional e cognitiva, como o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo. Estudos indicam que a redução do volume hipocampal e da neurogênese, combinada à diminuição da neuroplasticidade, aumenta a vulnerabilidade ao estresse e compromete a capacidade adaptativa do cérebro diante de novos estímulos [Duman; Aghajanian, 2012]. A neuroplasticidade, compreendida como a capacidade do sistema nervoso de reorganizar suas conexões e formar novas sinapses, desempenha papel essencial na manutenção e recuperação funcional das redes neurais. Segundo Castrén; Rantamäki [2010], o restabelecimento dessa plasticidade é um dos mecanismos centrais de ação dos antidepressivos, que estimulam novas sinapses e restauram circuitos neurais.

Outro sistema de grande relevância na fisiopatologia da depressão é o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), responsável pela regulação da resposta orgânica ao estresse. Em indivíduos com depressão, observa-se frequentemente uma hiperatividade desse eixo, resultando em níveis elevados e persistentes de cortisol. Pariante e Lightman [2008] destacam que a exposição prolongada a esse hormônio pode gerar efeitos neurotóxicos, principalmente no hipocampo, contribuindo para a manutenção do estado depressivo. Além dessa disfunção neuroendócrina, evidências apontam que processos inflamatórios e alterações imunológicas também exercem influência significativa sobre a fisiopatologia do transtorno. A presença de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), pode interferir na neurotransmissão e reduzir a neuroplasticidade, intensificando o desequilíbrio do eixo HHA e agravando os sintomas depressivos [Miller; Raison, 2016].

A predisposição genética constitui outro importante fator de vulnerabilidade à depressão. Estudos de associação genômica identificaram variantes em genes relacionados à regulação do estresse, à neurotransmissão e aos mecanismos de plasticidade neural, que aumentam a suscetibilidade ao desenvolvimento da doença [Sullivan *et al.*, 2012]. Entretanto, a manifestação clínica da depressão não depende exclusivamente de fatores genéticos, mas resulta da interação complexa entre predisposições biológicas e condições ambientais, o que reforça seu caráter multifatorial e dinâmico. Em síntese, deficiências monoaminérgicas, redução da neuroplasticidade, hiperatividade do eixo HHA e processos inflamatórios constituem os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos [Krishnan; Nestler, 2008].

O tratamento da depressão baseia-se em estratégias que combinam farmacoterapia, psicoterapia e, em alguns casos, terapias somáticas, com o objetivo de reduzir sintomas, restaurar o funcionamento psicossocial e prevenir recaídas. No campo farmacológico, os antidepressivos constituem a base do tratamento, destacando-se os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), os antidepressivos tricíclicos (ADT) e os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) [Gao; Oruc; Koparal, 2025]. Os ISRS, como fluoxetina e sertralina, são preferidos pela boa tolerabilidade; os IRSN, como venlafaxina e duloxetina, beneficiam pacientes com sintomas somáticos; já os ADT e IMAO, embora eficazes, apresentam uso restrito devido a efeitos adversos e interações medicamentosas [Chu & Wadhwa *et al.*, 2023].

A psicoterapia, sobretudo a terapia cognitivo-comportamental (TCC), é eficaz em casos leves e moderados, auxiliando na identificação e modificação de padrões de pensamento negativos, além de reduzir a chance de recaídas [Beck, 2011; Hollon *et al.*, 2005]. Em situações mais graves ou refratárias, terapias somáticas são indicadas. A eletroconvulsoterapia (ECT) continua sendo a mais eficaz, especialmente em episódios com sintomas psicóticos ou risco de suicídio, apesar de limitações associadas a efeitos cognitivos e ao estigma social [UK ECT Review Group, 2003]. Alternativas terapêuticas menos invasivas, como a estimulação magnética transcraniana e a estimulação do nervo vago, têm demonstrado resultados promissores no manejo da depressão resistente ao tratamento [O'Reardon *et al.*, 2007; Howland, 2014].

Apesar das opções terapêuticas disponíveis, entre 60% e 70% dos pacientes respondem ao primeiro antidepressivo, mas apenas cerca de 30% alcançam remissão completa dos sintomas [Souery *et al.*, 1999]. A resistência ao tratamento, definida pela ausência de resposta após duas terapias eficazes, representa um dos maiores desafios clínicos [McIntyre *et al.*, 2023]. Estima-se que 30% a 40% dos pacientes não respondem ao tratamento inicial e que um terço evolui para depressão resistente ao tratamento (DRT), condição associada a maior morbidade, risco de suicídio e necessidade de cuidados especializados [Al-Harbi, 2012].

Diversos fatores contribuem para a DRT, incluindo episódios depressivos prolongados, comorbidades psiquiátricas e médicas, histórico de trauma, condições socioeconômicas desfavoráveis, diagnósticos errôneos e baixa adesão ao tratamento farmacológico [Trivedi *et al.*, 2006]. O manejo da depressão resistente ao tratamento requer uma abordagem integrada e individualizada, que vá além da simples substituição de fármacos. As estratégias convencionais incluem a otimização das doses, a combinação de antidepressivos e o uso de adjuvantes, como os antipsicóticos atípicos. Nos últimos anos, a cetamina e sua forma enantiomérica, a esketamina, têm ganhado destaque por apresentarem ação antidepressiva rápida em pacientes refratários, atuando em vias glutamatérgicas distintas das tradicionalmente exploradas [Zarate *et al.*, 2006; McIntyre *et al.*, 2023]. Além das intervenções farmacológicas, técnicas de neuromodulação, como a eletroconvulsoterapia e a estimulação magnética transcraniana, vêm ampliando as possibilidades

terapêuticas, juntamente com métodos mais recentes, como a estimulação do nervo vago e a estimulação cerebral profunda [Berlim; Van den Eynde; Daskalakis, 2013].

A DRT frequentemente coexiste com comorbidades psiquiátricas e médicas. Estudos indicam que mais de 80% dos pacientes com transtorno depressivo maior apresentam pelo menos uma condição associada, como doenças musculoesqueléticas ou cardiovasculares, o que agrava o quadro clínico e reduz a qualidade de vida [Berk *et al.*, 2023]. Essas condições aumentam os custos assistenciais e o risco de mortalidade precoce. Biologicamente, a inflamação crônica tem papel relevante, associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e prejuízo da neuroplasticidade [Yang *et al.*, 2024]. Psicossocialmente, fatores como trauma precoce, ansiedade, abuso de substâncias e déficits cognitivos dificultam a recuperação [Al-Harbi, 2012].

O impacto da DRT transcende o paciente, afetando familiares, serviços de saúde e a sociedade. Os custos diretos e indiretos, como perda de produtividade e afastamentos laborais, são aproximadamente o dobro dos observados em casos responsivos [Al-Harbi, 2012]. Assim, o manejo eficaz exige intervenções integradas e contínuas, combinando farmacoterapia otimizada, neuromodulação e suporte psicossocial [Carvalho *et al.*, 2020]. Os avanços na compreensão dos mecanismos neurobiológicos e o desenvolvimento de novas terapias, como a cetamina, ampliam as possibilidades de tratamento e reforçam a importância de abordagens personalizadas, baseadas na neuroplasticidade e no restabelecimento da função cerebral [Castrén; Rantamäki, 2010; McIntyre *et al.*, 2023].

Neuroplasticidade

A neuroplasticidade constitui um dos conceitos centrais da neurociência moderna, referindo-se à capacidade do sistema nervoso de se modificar em resposta a estímulos internos e externos. Esse conceito envolve a compreensão de seus fundamentos teóricos, os mecanismos biológicos subjacentes e suas possíveis aplicações terapêuticas, evidenciando sua relevância no estudo e no manejo de transtornos psiquiátricos, como a depressão resistente ao tratamento.

O sistema nervoso tem a incrível capacidade de se adaptar e se modificar, tanto em sua estrutura quanto em suas funções, em resposta a experiências, estímulos do ambiente ou até mesmo após lesões. Essa característica, conhecida como neuroplasticidade ou plasticidade neural, demonstra que o cérebro não é um órgão estático e imutável, como se acreditava no passado, mas sim um sistema sonoro que se modifica ao longo da vida [Cosenza; Guerra, 2011].

Essa plasticidade pode ser dividida basicamente em dois tipos: funcional e estrutural. A primeira diz respeito a como o cérebro pode “realocar” funções, fazendo com que regiões não afetadas por algum dano assumam funções anteriormente realizadas por regiões danificadas. A plasticidade estrutural, por sua vez, refere-se a alterações físicas, como o crescimento de ramificações neuronais, a formação de novas sinapses e até o aparecimento de novos neurônios, principalmente em uma região chamada hipocampo [Tataranu; Rizea, 2025].

O cérebro é mais maleável durante certos períodos, como a infância, quando as conexões são mais flexíveis e é mais fácil aprender novas habilidades. Mas essa capacidade não desaparece com a idade; mesmo adultos podem se beneficiar da neuroplasticidade, especialmente em processos de aprendizagem, recuperação após acidentes ou por meio de tratamentos específicos [Kolb; Gibb, 2011]. Por exemplo, após um AVC, o cérebro pode se reorganizar para recuperar algumas funções motoras e cognitivas, desde que receba estímulos adequados [Loubinoux *et al.*, 2017].

Além disso, algumas áreas do cérebro, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, são mais propensas a essas mudanças, o que pode ajudar a explicar por que certos tratamentos ou reabilitações funcionam melhor quando focados nessas regiões [Draganski *et al.*, 2006].

Do ponto de vista fisiológico, a neuroplasticidade está associada a processos como a potenciação de longa duração [LTP] e a depressão de longa duração [LTD]. A LTP fortalece as conexões entre neurônios, facilitando a aprendizagem e a memória, fenômeno inicialmente descrito em estudos com animais [Bliss e Lomo, 1973]. Por sua vez, a LTD atua de forma oposta, enfraquecendo sinapses para eliminar conexões ineficazes, processo essencial para a reorganização e o ajuste funcional das redes neurais [Gomez-Pinilla e Hillman, 2013].

Esses mecanismos sustentam não apenas funções cognitivas superiores, mas também desempenham papel crucial na regulação emocional. Evidências apontam que a depressão, especialmente em sua forma resistente ao tratamento, está associada a comprometimentos desses processos plásticos, resultando em redução da neurogênese, atrofia sináptica e diminuição da expressão de fatores neurotróficos, como o BDNF [Duman; Aghajanian, 2012; Krishnan; Nestler, 2008]. Além disso, estudos demonstram que o estresse crônico, fator central na etiologia da depressão, provoca alterações estruturais em regiões cerebrais como o hipocampo e o córtex pré-frontal, impactando diretamente a conectividade sináptica e a capacidade adaptativa do cérebro [Castrén; Rantamäki, 2010]. Assim, a depressão resistente pode ser compreendida, em parte, como uma falha na restauração adequada da neuroplasticidade, o que limita a capacidade do cérebro de se adaptar frente a adversidades e compromete a resposta aos tratamentos convencionais [Castrén; Rantamäki, 2010]. Estabelecer essa base é crucial para compreender o potencial de terapias emergentes que buscam justamente reativar ou fortalecer circuitos neurais disfuncionais por meio da modulação plástica.

Outro aspecto importante é a neurogênese, ou seja, a criação de novos neurônios, que acontece mesmo na vida adulta, principalmente no hipocampo. Esse processo pode ser influenciado por diversos fatores externos: o estresse crônico tende a diminuir a neurogênese, enquanto a prática regular de exercícios físicos, especialmente os aeróbicos, estimula a produção de substâncias que promovem o crescimento neuronal, como o BDNF [Gómez Pinilla; Hillman, 2013].

A forma como os genes ligados à plasticidade é expressa também pode ser modulada por processos epigenéticos, que são modificações que não alteram o DNA, mas influenciam seu funcionamento, e que podem ser impactadas por fatores como alimentação, estresse e estímulos mentais [Sweatt, 2009].

É importante lembrar que nem toda plasticidade é benéfica. Às vezes, o cérebro pode reforçar padrões que causam problemas, como no caso da dor crônica ou da dependência química, em que redes neurais “viciadas” se fortalecem e dificultam a recuperação [Apkarian; Hashmi; Baliki, 2010].

Por tudo isso, entender como a neuroplasticidade funciona e o que pode influenciá-la é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos cada vez mais eficazes para diversas doenças do sistema nervoso, ajudando as pessoas a recuperarem funções e melhorarem sua qualidade de vida.

Psilocibina

Ao longo da história, diferentes povos originários atribuíram caráter sagrado a diversas espécies de plantas e fungos com propriedades psicoativas, reconhecendo nesses organismos agentes de conexão com o mundo espiritual. Essas substâncias eram, e ainda são, utilizadas em cerimônias de cura, ritos de passagem e práticas visionárias ou oraculares, sendo vistas como intermediárias entre o humano e o divino [Labate; Goulart, 2019]. Entre os compostos de destaque

nesse contexto está a psilocibina, alcaloide presente em cogumelos do gênero *Psilocybe*, cujo uso remonta a milhares de anos. Evidências arqueológicas e estudos etnográficos documentam sua presença em práticas cerimoniais de civilizações mesoamericanas, como os maias e os astecas. Esses povos utilizavam os cogumelos em contextos rituais voltados à introspecção, à cura e à revelação espiritual. Eram conhecidos como *teonanácatl*, termo da língua náuatle que pode ser traduzido como “carne dos deuses” [Guzmán, 2008].

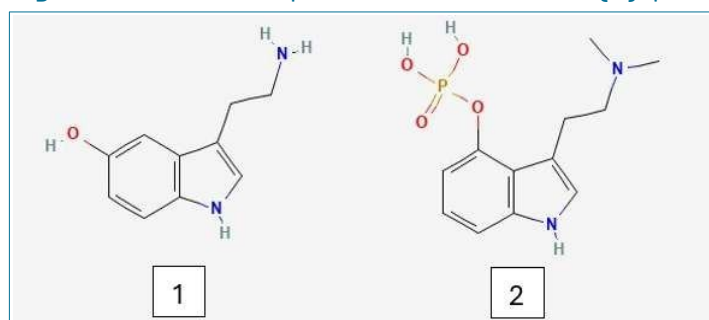
Durante um longo período, o uso de cogumelos contendo psilocibina esteve restrito às práticas tradicionais e espirituais de grupos indígenas. Essa realidade começou a se transformar a partir da década de 1950, quando a cultura ocidental passou a se interessar por essas substâncias. Em 1957, o etnobotânico R. Gordon Wasson relatou, na revista *Life Magazine*, sua participação em um ritual com cogumelos psicoativos no México, despertando atenção internacional para práticas até então pouco conhecidas fora das comunidades nativas.

Logo em seguida, em 1958, o químico suíço Albert Hofmann, conhecido por ter sintetizado o LSD, conseguiu isolar e reproduzir em laboratório a psilocibina, no Instituto Sandoz, na Suíça. Esse avanço permitiu que o composto passasse a ser estudado de forma mais sistemática em instituições científicas, abrindo caminho para investigações sobre seus efeitos nos estados de consciência humana e na indução de experiências místicas [Hofmann; Troxler, 1959].

A psilocibina é um psicodélico natural da classe das triptaminas, encontrado em cogumelos do gênero *Psilocybe* [Tylš *et al.*, 2014]. Quimicamente, é denominada 4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina, apresentando um núcleo indólico característico, com um grupo fosforiloxi ($-\text{OPO}_3\text{H}_2$) ligado à posição 4 do anel e uma cadeia lateral contendo uma amina terciária [N,N-dimetilaminoetil] [Passie *et al.*, 2002]. Após a ingestão, a psilocibina é metabolizada em psilocina, sua forma ativa.

A serotonina (ou 5-hidroxitriptamina – 5-HT), por sua vez, é um neurotransmissor endógeno envolvido na regulação do humor, sono, apetite e cognição. Estruturalmente, também é uma triptamina com núcleo indólico, porém difere da psilocibina por apresentar um grupo hidroxila ($-\text{OH}$) na posição 5 e uma amina primária ($-\text{NH}_2$) na extremidade da cadeia lateral [Nichols, 2016; Glennon *et al.*, 2000], conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1. Estruturas químicas da serotonina [1], psilocibina [2]



Fonte: Elaborado pelos autores, adaptado de PubChem [2025a; 2025b]

Essa semelhança permite sua interação com receptores serotoninérgicos do subtipo 5HT2A no cérebro, resultando em alterações significativas na percepção, cognição e emoções, promovendo estados de consciência ampliada que facilitam a desconstrução de padrões mentais rígidos e disfuncionais típicos da depressão, possibilitando uma reorganização emocional e cognitiva benéfica [Vollenweider; Komater, 2010]. Nos últimos anos, seu potencial terapêutico tem ganhado destaque, especialmente no tratamento de transtornos como depressão resistente e ansiedade, podendo favorecer processos de reorganização mental [Johnson; Griffiths, 2017].

Além disso, pesquisas indicam que a psilocibina pode estimular a neuroplasticidade promovendo o crescimento de espinhas dendríticas e a modulação de fatores neurotróficos como o BDNF, o que sugere bases biológicas sólidas para seus efeitos clínicos na depressão resistente e outros transtornos psiquiátricos [Ly *et al.*, 2018; Catlow *et al.*, 2013; Shao *et al.*, 2021].

Estudos clínicos recentes têm demonstrado que a administração controlada de psilocibina, em contexto terapêutico, pode estar associada à melhora significativa dos sintomas da depressão resistente, muitas vezes após apenas uma ou duas sessões [Griffiths *et al.*, 2016; Carhart-Harris *et al.*, 2023]. Mecanismos neurobiológicos relacionados à indução de neuroplasticidade, como o aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a reorganização das redes neurais associadas à regulação do humor, parecem estar na base desses efeitos [Ly *et al.*, 2018]. A eficácia da psilocibina está intimamente ligada ao ambiente e ao suporte psicoterapêutico, enfatizando a importância do preparo psicológico e do acompanhamento pós-experiência para garantir segurança e potencializar resultados [Johnson; Richards; Griffiths, 2008].

Mesmo com os avanços notáveis, a utilização terapêutica da psilocibina segue enfrentando obstáculos éticos e regulatórios que envolvem a necessidade de padronização de protocolos, avaliação de riscos e benefícios, além da adaptação das políticas públicas para permitir seu uso em contextos clínicos seguros e controlados [Carhart-Harris, 2023].

Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, conduzida com o objetivo de sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca do potencial terapêutico da psilocibina na depressão resistente ao tratamento (DRT), com ênfase em seus efeitos sobre a neuroplasticidade. A revisão integrativa foi adotada por possibilitar a inclusão de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, permitindo a integração e a análise crítica das evidências disponíveis sobre determinado fenômeno, favorecendo uma compreensão abrangente do estado atual do conhecimento [Whittemore; Knafl, 2005].

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed, SciELO e Cochrane Library, selecionadas por sua ampla abrangência, relevância científica e por reunirem estudos clínicos, experimentais e revisões sistemáticas na área das Ciências da Saúde.

A estratégia de busca foi elaborada utilizando descritores em português e inglês relacionados ao tema, incluindo "psilocibina" [psilocybin], "depressão resistente ao tratamento" [treatment-resistant depression] e "neuroplasticidade" [neuroplasticity]. Os descritores foram empregados de forma isolada e combinada por meio dos operadores booleanos AND e OR, permitindo ampliar a sensibilidade e a especificidade da recuperação dos estudos potencialmente relevantes.

Foram considerados elegíveis artigos publicados entre 2019 e 2026, disponíveis na íntegra, nos idiomas português ou inglês, que abordassem diretamente a utilização terapêutica da psilocibina na depressão resistente ao tratamento e seus efeitos neurobiológicos, especialmente aqueles relacionados aos mecanismos de neuroplasticidade.

Foram excluídos estudos duplicados, revisões de literatura, preprints, publicações sem disponibilidade de texto completo, artigos cujo foco não contemplava a depressão resistente ao tratamento ou os mecanismos neurobiológicos da psilocibina, bem como trabalhos que não apresentassem fundamentação científica compatível com os objetivos desta revisão.

O processo de seleção ocorreu em etapas sucessivas. Inicialmente, realizou-se a identificação dos estudos nas bases de dados selecionadas. Em seguida, foram aplicados filtros relacionados ao período de publicação, disponibilidade do texto completo e tipo de publicação.

Posteriormente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para avaliação da pertinência temática, sendo os artigos potencialmente elegíveis submetidos à leitura na íntegra para confirmação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. O detalhamento desse processo encontra-se apresentado no fluxograma de seleção dos estudos ([Figura 2](#)).

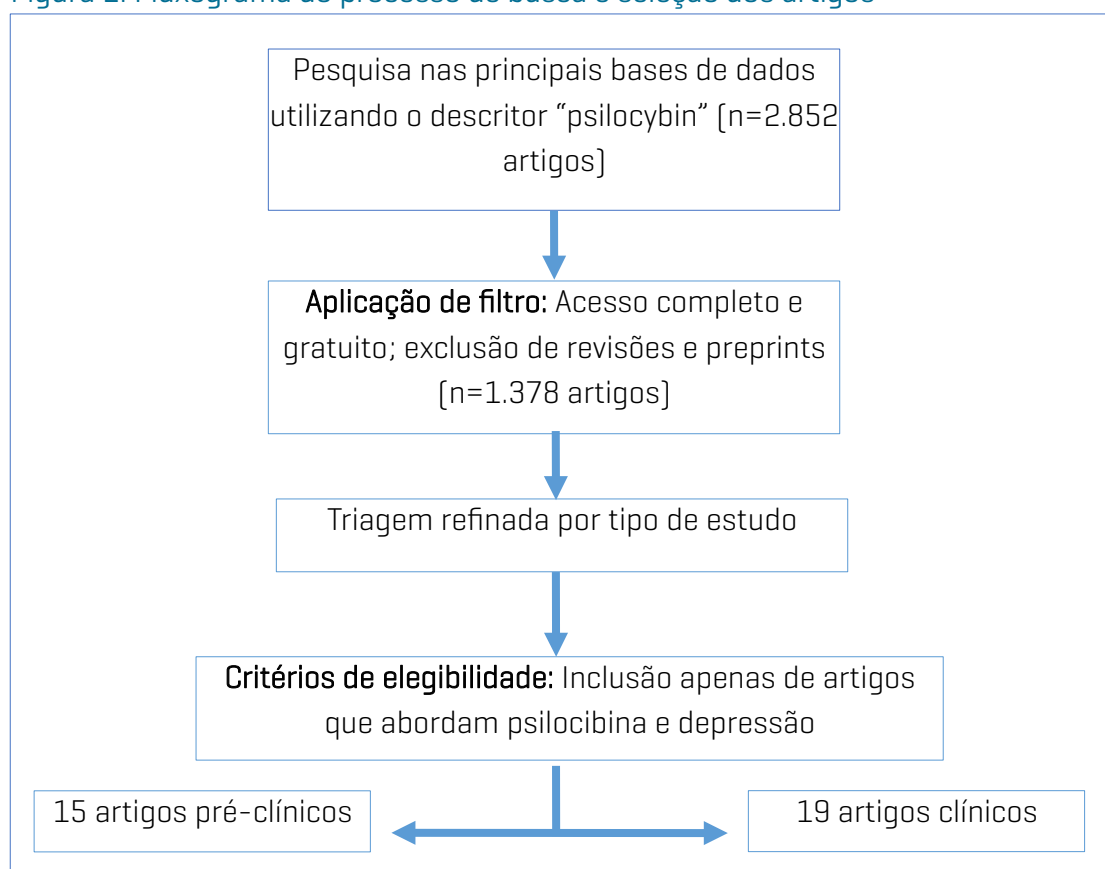
Após a seleção, os artigos foram organizados de acordo com suas características metodológicas e agrupados em duas categorias analíticas: evidências pré-clínicas e evidências clínicas. A análise foi conduzida de forma descritiva e comparativa, buscando identificar convergências, divergências, limitações metodológicas e contribuições dos diferentes estudos para a compreensão dos efeitos da psilocibina sobre a neuroplasticidade e seu potencial terapêutico na depressão resistente.

Os dados extraídos foram sistematizados em tabelas elaboradas pelos autores, contendo informações referentes ao modelo experimental, amostra, intervenção, métodos de avaliação e principais achados de cada estudo. Essa organização possibilitou a comparação entre as evidências disponíveis e subsidiou a discussão crítica dos resultados apresentados.

Resultados e Discussão

A aplicação da estratégia de busca descrita na metodologia resultou inicialmente na identificação de 2.852 estudos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e das etapas de seleção, foram incluídos 34 estudos na análise final, conforme apresentado na [Figura 2](#).

Figura 2. Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pelos autores [2026]

Os achados pré-clínicos indicam que a psilocibina promove alterações significativas na neuroplasticidade, manifestadas por aumento da expressão de BDNF, reorganização sináptica, formação de novos espinhos dendríticos e maior conectividade funcional em regiões cerebrais associadas ao humor e à cognição, como o córtex pré-frontal medial, hipocampo e amígdala. São encontrados na [Quadro 1](#), que sintetiza os principais estudos pré-clínicos, destacando os diferentes modelos experimentais, doses e métodos empregados.

Quadro 1. Evidências pré-clínicas/neurobiológicas

[continua]

Autor	Modelo experimental	Foco no estudo	Métodos de avaliação	Principais achados
Sakloth <i>et al.</i> , 2019	Ratos	Perfil de segurança	Autoestimulação intracraniana	Psilocibina apresenta baixo risco de abuso, o que ajuda a viabilizar o tratamento terapêutico.
Shao <i>et al.</i> , 2021	Camundongos	Plasticidade Estrutural	Microscopia de dois fótons	Psilocibina provoca crescimento rápido e duradouro de espinhos dendríticos no córtex frontal medial, gerando plasticidade sináptica e aumentando atividade excitatória.
Hesselgrave <i>et al.</i> , 2021	Camundongos	Plasticidade sináptica	Eletrofisiologia in vivo, quantificação de serotonina e comportamental	Aumento da excitabilidade no córtex pré-frontal e alteração nos padrões de sinais elétricos, indicando plasticidade sinápticas. Aumento dos níveis de 5HT. Melhora nos testes comportamentais indicam depressão.
Grandjean <i>et al.</i> , 2021	Camundongos	Conectividade funcional	Ressonância magnética	Em algumas regiões do cérebro a psilocibina aumenta a conectividade funcional e em outras diminui. Onde ocorre prevalência de DA no cérebro ocorre mitigação da CF e onde a região é mais associada a 5HT ocorre aumento da CF
Popik <i>et al.</i> , 2022	Ratos	Efeitos subjetivos neurológicos	Comportamental	Não houve subjetivação do tempo com psilocibina [o tempo não "passou mais rápido"]
Golden e Chadderton, 2022	Camundongos	Potência de ondas cerebrais	LFP - sinais elétricos de campo	Reorganização das redes neurais, modificação da potência das ondas cerebrais, provocando um estado dessincronizado
Wojtas <i>et al.</i> , 2022	Ratos	Neurotransmissores	Dosimetria de Neurotransm.	Aumento de neurotransmissores no córtex pré-frontal, dentre eles DA, 5HT e Glutamato. Aborda sobre o dano ao DNA cerebral pelo excesso
Davoudian; Shao; Kwan, 2023	Camundongos	Plasticidade Sináptica	Microscopia de fluorescência	Aumento da expressão de c-fos indica novas conexões dendríticas
Wojtas <i>et al.</i> , 2024	Ratos	Conectividade Neural	Microscopia de fluorescência e comportamental	Aumento de c-fos em diversas regiões do cérebro, o contexto em que aplica a droga complementa a eficácia
Pacheco <i>et al.</i> , 2023	Ratos	Flexibilidade Cognitiva	Comportamental	Aumento da flexibilidade cognitiva e na capacidade de adaptação
Moliner <i>et al.</i> , 2023	Ratos/ <i>in vitro</i>	Plasticidade Sináptica	Ensaio de ligação, Elisa, Microscopia celular, comportamental e computacional [molécula]	Psilocibina é um potente ligante direto ao receptor Tkrb, afinidade 1000x mais forte que antidepressivos comerciais. Assim promove a potencialização do BDNF, promovendo a neuroplasticidade. Além disso os efeitos antidepressivos não estariam associados obrigatoriamente aos efeitos alucinógenos, pois mesmo bloqueando o receptor 5HT2a ainda há efeito antidepressivo.

Quadro 1. Evidências pré-clínicas/neurobiológicas

[conclusão]

Autor	Modelo experimental	Foco no estudo	Métodos de avaliação	Principais achados
Fisher <i>et al.</i> , 2024	Ratos	Efeitos comportamentais da psilocibina relacionados à motivação e comportamento semelhante à depressão	Modelagem comportamental e tarefa de engajamento ["Two-armed bandit"]	Psilocibina aumentou engajamento e viés otimista, sugerindo efeito antidepressivo e plasticidade comportamental.
Yu <i>et al.</i> , 2024	Ratos	Neuroproteção e plasticidade neural induzidas pela psilocibina	Análise histológica e molecular [BDNF, MAP2, sinaptophysin]	Psilocibina reduziu dano tecidual, aumentou marcadores sinápticos e sugeriu reorganização neural
Pinho <i>et al.</i> , 2024	Ratos	Efeitos serotoninérgicos e flexibilidade cognitiva [indicadores de neuroplasticidade]	Testes comportamentais e avaliação de 5-HT1A/5-HT2A	Psilocibina aumentou a flexibilidade cognitiva e modulou receptores 5-HT, mecanismos associados à plasticidade sináptica e feitos antidepressivos
Rygula <i>et al.</i> , 2025	Ratos	Ação antidepressiva rápida e modulação de viés afetivo	Testes comportamentais de viés afetivo	Psilocibina modulou viés afetivo de forma semelhante a antidepressivos rápidos, sugerindo ação sobre circuitos de plasticidade emocional

Fonte: Elaborado pelos autores [2026]

Os achados pré-clínicos sintetizados na [Quadro 1](#) demonstram elevada consistência quanto ao potencial da psilocibina em modular mecanismos associados à neuroplasticidade. Apesar da diversidade de modelos experimentais, doses empregadas e métodos de avaliação, observa-se convergência entre os estudos ao evidenciarem alterações estruturais, funcionais e moleculares relacionadas à reorganização das redes neurais envolvidas na regulação do humor e da cognição.

Entre os principais mecanismos descritos, destaca-se o aumento da plasticidade sináptica. [Shao *et al.* \[2021\]](#) demonstraram crescimento rápido e persistente de espinhos dendríticos no córtex pré-frontal medial após a administração de psilocibina, enquanto [Hesselgrave *et al.* \[2021\]](#) observaram aumento da excitabilidade neuronal e da neurotransmissão serotoninérgica na mesma região cerebral. Embora utilizem metodologias distintas, ambos os estudos apresentam resultados complementares, reforçando a hipótese de que a remodelação estrutural e funcional das sinapses constitui um dos principais mecanismos envolvidos nos efeitos antidepressivos da substância.

Esses achados são corroborados por [Davoudian, Shao e Kwan \[2023\]](#), que identificaram aumento da expressão da proteína c-Fos em diferentes regiões encefálicas após a administração de psilocibina. Como marcador clássico de ativação neuronal, a expressão de c-Fos sugere recrutamento de circuitos previamente pouco responsivos, indicando reorganização funcional das redes neurais. De forma semelhante, [Wojtas *et al.* \[2024\]](#) também observaram aumento da expressão dessa proteína em múltiplas regiões cerebrais, ressaltando que o contexto ambiental em que a substância é administrada pode influenciar a magnitude dos efeitos observados. Esse aspecto aproxima os modelos experimentais das condições empregadas nos ensaios clínicos, nos quais a preparação psicológica e o ambiente terapêutico constituem componentes fundamentais da intervenção.

Outro ponto de convergência entre os estudos refere-se às alterações na neurotransmissão e na conectividade cerebral. [Wojtas *et al.* \[2022\]](#) demonstraram aumento dos níveis de serotonina, dopamina e glutamato no córtex pré-frontal, neurotransmissores diretamente relacionados aos processos de aprendizagem, recompensa e regulação emocional. Paralelamente, [Grandjean *et al.* \[2021\]](#), por meio de ressonância magnética funcional, observaram reorganização da conectividade cerebral, caracterizada pelo aumento da conectividade em regiões predominantemente serotoninérgicas e redução em circuitos dopaminérgicos específicos. Embora os mecanismos descritos sejam distintos, ambos os estudos sugerem que a psilocibina promove reorganização dinâmica das redes neurais, favorecendo maior integração funcional entre regiões cerebrais envolvidas no processamento emocional.

Resultados semelhantes também foram descritos por [Golden e Chadderton \[2022\]](#), que identificaram modificações na potência das ondas cerebrais e nos padrões de atividade elétrica cortical. Os autores interpretam essas alterações como um estado transitório de dessincronização funcional, condição potencialmente favorável à flexibilização de padrões rígidos de conectividade, frequentemente observados em indivíduos com depressão resistente ao tratamento. Em conjunto, esses estudos sugerem que a ação da psilocibina não se restringe ao aumento da atividade neuronal, mas envolve reorganização global da dinâmica funcional do cérebro.

Além das alterações estruturais e eletrofisiológicas, estudos recentes passaram a investigar mecanismos moleculares associados aos efeitos antidepressivos da psilocibina. [Moliner *et al.* \[2023\]](#) demonstraram que a substância apresenta elevada afinidade pelo receptor TrkB, potencializando a sinalização mediada pelo BDNF, um dos principais fatores envolvidos na sobrevivência neuronal, formação de sinapses e neuroplasticidade. Esse achado amplia a compreensão dos mecanismos de ação da psilocibina, sugerindo que seus efeitos podem não depender exclusivamente da ativação dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Caso essa hipótese seja confirmada em estudos futuros, abre-se a possibilidade do desenvolvimento de análogos capazes de preservar os efeitos antidepressivos com menor potencial alucinógeno.

Os modelos comportamentais também apresentam resultados consistentes. [Fisher *et al.* \[2024\]](#), [Pacheco *et al.* \[2023\]](#), [Pinho *et al.* \[2024\]](#) e [Rygula *et al.* \[2025\]](#) observaram aumento da flexibilidade cognitiva, melhora do viés afetivo e maior engajamento comportamental após a administração da psilocibina. Embora esses desfechos sejam obtidos por meio de diferentes testes experimentais, todos convergem para a hipótese de que a substância favorece maior capacidade adaptativa frente a estímulos ambientais, característica frequentemente comprometida na depressão resistente ao tratamento.

Apesar da elevada consistência entre os estudos experimentais, algumas limitações devem ser consideradas. A maior parte das evidências mecanísticas deriva de modelos animais, os quais permitem controle rigoroso das variáveis experimentais e avaliação direta de alterações celulares e moleculares, porém não reproduzem integralmente a complexidade dos transtornos depressivos humanos. Além disso, diferenças entre espécies, protocolos experimentais, doses administradas e tempo de acompanhamento dificultam a extrapolação direta desses resultados para a prática clínica. Dessa forma, embora os estudos pré-clínicos forneçam forte plausibilidade biológica para o uso terapêutico da psilocibina, sua confirmação depende da continuidade de ensaios clínicos bem delineados capazes de validar esses mecanismos em populações humanas.

Já relação entre os achados pré-clínicos e os efeitos clínicos é evidenciada no [Quadro 2](#). Ensaio clínico envolvendo pacientes com transtorno depressivo maior e depressão resistente ao tratamento indicam que a psilocibina, quando administrada em condições controladas e associada à psicoterapia, promove melhora rápida e duradoura nos sintomas depressivos e ansiosos.

Quadro 2. Evidências clínicas

[continua]

Autor	Amostra	Intervenção	Comparador	Principais achados
Ross <i>et al.</i> , 2016	29 indivíduos com câncer e ansiedade/depressão moderada a grave	2 doses de psilocibina [0,3 e 0,4 mg/kg] + psicoterapia integrada	Placebo + psicoterapia	Redução significativa de ansiedade e depressão; melhora na qualidade de vida; efeitos duradouros por 6 meses
Nutt, 2019	9 indivíduos	Infusão intravenosa de psilocibina	Placebo	Evidências de neuromodulação específica da rede pela psilocibina.
Santos <i>et al.</i> , 2019	29 indivíduos sofrendo de ansiedade e depressão	Pequenas doses	Placebo	Placebo
Madsen <i>et al.</i> , 2019	8 indivíduos saudáveis	Ingestão oral de 3-30 mg de psilocibina.	Neuroimagem	A ingestão da psilocibina leva a uma ocupação significativa no cérebro humano e níveis plasmáticos.
Barrett <i>et al.</i> , 2020	12 indivíduos saudáveis	Dose de 25mg/70kg.	Estudo piloto longitudinal	Melhora nas respostas de autorrelato sobre questões emocionais de forma duradoura.
Watts; Luoma, 2020	19 indivíduos com depressão maior, placebo-controlado	Psilocibina assistida por psicoterapia	Placebo + psicoterapia	Aumento da flexibilidade psicológica correlacionou-se com redução dos sintomas depressivos
Doss <i>et al.</i> , 2021	24 indivíduos com TDM, 13 para tratamento imediato e 11 tratamento tardio	Duas doses de psilocibina, com intervalo de 1, 6 semanas aproximadamente. A primeira de 20mg e outra de 30 mg	Avaliações clínicas, cognitivas e de neuroimagem basais. Grupo controle tardio	Aumento da flexibilidade cognitiva, diminuição das escalas GRID-HAMD
Davis <i>et al.</i> , 2021b	27 indivíduos com TDM, 15 para tratamento imediato e 12 tratamento tardio	Dose única psilocibina [25 mg] + psicoterapia	Avaliações basais da escala GRID-HAMD e grupo controle tardio	Diminuição significativa na escala GRID-HAMD, efeitos antidepressivos perduram por 4 semanas
Mason <i>et al.</i> , 2021	60 indivíduos saudáveis	Psilocibina [0,17 mg/kg]	Placebo	A psilocibina aumenta a criatividade e pode ser usada como uma ferramenta maior de flexibilidade cognitiva.
Gukasyan <i>et al.</i> , 2022	24 indivíduos com TDM, 13 para tratamento imediato e 11 tratamento tardio	Duas doses de psilocibina + psicoterapia, com intervalo de 2 semanas aproximadamente. A primeira de 20mg e outra de 30 mg. Acompanhamento por 12 meses	Avaliações basais da escala GRID-HAMD e grupo controle tardio	Diminuição significativa na escala GRID-HAMD, efeitos antidepressivos perduram por 12 meses

Quadro 2. Evidências clínicas

[conclusão]

Autor	Amostra	Intervenção	Comparador	Principais achados
Becker <i>et al.</i> , 2022	23 indivíduos saudáveis	Uma dose de 25mg de psilocibina após 14 dias de uso de Escitalopram [10mg /7 dias e 20mg/7 dias] - Procedimento realizado duas vezes	Placebo e cruzado em indivíduos saudáveis	Aumento do nível de BDNF. O Escitalopram não interferiu nos efeitos agudos, mas reduziu os efeitos adversos da psilocibina, podendo ser administrados em conjunto com segurança
Girn <i>et al.</i> , 2022	9 indivíduos saudáveis	Uma dose de Psilocibina e outra de placebo com intervalo de 14 dias + ressonância magnética em repouso	Placebo	Redução da hierarquia entre regiões unimodal e transmodal do cérebro [neuroplasticidade estrutural]
Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2023	Dados de ensaio clínico comparando psilocibina e escitalopram em 59 indivíduos com depressão	Psilocibina assistida por psicoterapia	Escitalopram (antidepressivo SSRI)	Avaliação crítica de medidas de sintomas; psilocibina mostrou eficácia comparável ou superior a escitalopram em medidas secundárias
Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2018	24 indivíduos com depressão resistente ao tratamento [DRT]	Dose única de psilocibina [25 mg] + psicoterapia	Placebo + psicoterapia	Redução rápida e sustentada dos sintomas depressivos, ansiedade, melhora na função e qualidade de vida
Goodwin <i>et al.</i> , 2023	59 indivíduos com DRT usando SSRIs concomitantemente	Psilocibina [25 mg] + psicoterapia	Placebo + psicoterapia	Psilocibina mostrou segurança e eficácia mesmo com SSRI, reduzindo sintomas depressivos
Davis <i>et al.</i> , 2023	59 indivíduos com transtorno depressivo maior [TDM]	Dose única psilocibina [25 mg] + psicoterapia	Placebo + psicoterapia	Redução significativa dos sintomas em 4 semanas, resposta mantida em 71% dos pacientes
Gaddis <i>et al.</i> , 2023	38 indivíduos saudáveis praticantes de meditação na fase 1 e 18 na fase 2	38 pacientes realizaram uma RM de base, seguido de 25mg de psilocibina 2 a 4 meses depois. Uma segunda aplicação de 10mgg foi feita 2 meses depois da primeira em 18 voluntários e realizou-se uma segunda RM	Placebo, RM de base	Alterações significativas na composição espacial talâmica, redução do engajamento talâmico, diminuição da conectividade do tálamo com as redes corticais
Olsen <i>et al.</i> , 2023	15 indivíduos saudáveis	Foi feita uma RM e em seguida administrada uma dose de 0,24mg/kg de peso corporal de psilocibina. Após isso foram feitas 4 RM, em 40, 80, 130 e 300min juntamente com coleta de soro.	Cetanserina [droga não psicodélica], dados basais de RM e quantidade de psilocina no plasma	O cérebro apresenta uma redução da segregação entre regiões do cérebro quanto mais alto são os níveis plasmáticos de psilocibina, entrando em um estado globalizado de conectividade, ao invés de regionalizado.
Agrawal <i>et al.</i> , 2024	30 indivíduos com câncer e TDM	25 mg de psilocibina sintética + terapia	Escala MADRS basal	Redução robusta da escala MADRS, 50% dos pacientes alcançaram a remissão

Fonte: Elaborado pelos autores [2025]

Os estudos clínicos incluídos nesta revisão demonstram resultados consistentes quanto ao potencial terapêutico da psilocibina no tratamento da depressão resistente, embora apresentem diferenças importantes em relação ao delineamento metodológico, tamanho amostral, protocolos de administração e tempo de acompanhamento. Apesar dessa heterogeneidade, observa-se convergência entre os ensaios ao evidenciarem redução significativa dos sintomas depressivos, melhora da qualidade de vida e aumento da flexibilidade psicológica após uma ou duas administrações da substância em ambiente controlado.

Os ensaios conduzidos por [Davis *et al.* \[2021a\]](#), [Gukasyan *et al.* \[2022\]](#), [Carhart-Harris *et al.* \[2018; 2023\]](#), [Goodwin *et al.* \[2023\]](#) e [Agrawal *et al.* \[2024\]](#) demonstram que os benefícios clínicos da psilocibina são observados precocemente, frequentemente nas primeiras semanas após a administração, diferindo do perfil farmacodinâmico dos antidepressivos convencionais, cujo início de ação costuma exigir várias semanas de tratamento. Além da redução significativa dos escores em escalas de depressão, esses estudos relataram melhora da qualidade de vida, diminuição da ansiedade e manutenção dos efeitos terapêuticos por períodos que variaram entre quatro semanas e doze meses, sugerindo potencial durabilidade da resposta clínica.

Entretanto, embora alguns estudos tenham demonstrado eficácia comparável ou superior à observada com antidepressivos tradicionais, essas comparações devem ser interpretadas com cautela. O estudo de [Carhart-Harris *et al.* \[2023\]](#), por exemplo, comparou a psilocibina ao escitalopram e observou resultados favoráveis em diversos desfechos secundários. Contudo, diferenças no desenho do estudo, no acompanhamento psicoterapêutico e na experiência subjetiva produzida pela substância podem influenciar os resultados obtidos, dificultando a atribuição exclusiva dos benefícios à ação farmacológica da psilocibina. Dessa forma, embora os achados sejam promissores, ainda são necessários ensaios clínicos comparativos de maior porte para confirmar sua superioridade ou equivalência em relação aos tratamentos convencionais.

Outro aspecto recorrente entre os estudos refere-se à associação entre a administração da psilocibina e o suporte psicoterapêutico. [Davis *et al.* \[2021b\]](#), [Gukasyan *et al.* \[2022\]](#), [Carhart-Harris *et al.* \[2018; 2023\]](#) e [Goodwin *et al.* \[2023\]](#) adotaram protocolos que incluíram sessões estruturadas de preparação, acompanhamento durante a experiência psicodélica e integração posterior. Esse componente terapêutico parece desempenhar papel relevante na consolidação dos benefícios clínicos, tornando difícil dissociar os efeitos farmacológicos da psilocibina daqueles decorrentes da intervenção psicoterapêutica. Essa característica representa uma limitação importante da literatura atual e reforça a necessidade de estudos que investiguem diferentes modelos de acompanhamento clínico.

Os estudos baseados em técnicas de neuroimagem também fornecem evidências relevantes para compreender os mecanismos associados à resposta terapêutica. [Girn *et al.* \[2022\]](#), [Olsen *et al.* \[2022\]](#) e [Gaddis *et al.* \[2023\]](#) demonstraram alterações consistentes na conectividade funcional cerebral após a administração da psilocibina, incluindo redução da segregação entre redes neurais, reorganização da conectividade talâmica e aumento da integração entre regiões corticais. Esses achados apresentam elevada concordância com os resultados observados nos estudos pré-clínicos, fortalecendo a hipótese de que a reorganização funcional das redes cerebrais constitui um dos principais mecanismos envolvidos na melhora clínica observada em pacientes com depressão resistente.

Além da melhora dos sintomas depressivos, diversos estudos relataram alterações cognitivas e emocionais potencialmente relevantes para o tratamento da doença. [Watts e Luoma \[2020\]](#) demonstraram aumento da flexibilidade psicológica, enquanto [Mason *et al.* \[2021\]](#) observaram melhora da criatividade e da flexibilidade cognitiva em indivíduos saudáveis. Esses resultados sugerem que os efeitos da psilocibina vão além da simples redução dos sintomas,

podendo favorecer mudanças cognitivas capazes de facilitar a adaptação emocional e a reorganização de padrões rígidos de pensamento frequentemente associados à depressão resistente. Entretanto, a maior parte dessas avaliações baseia-se em instrumentos psicométricos e autorrelatos, o que exige cautela na interpretação dos resultados e reforça a necessidade de medidas objetivas complementares em estudos futuros.

Embora os resultados apresentados sejam amplamente favoráveis, algumas limitações metodológicas permanecem evidentes. Grande parte dos ensaios clínicos foi conduzida com amostras relativamente pequenas, característica que reduz o poder estatístico e limita a extrapolação dos resultados para populações mais heterogêneas. Além disso, observa-se elevada variabilidade entre os protocolos empregados, incluindo diferenças nas doses administradas, critérios de inclusão, duração do acompanhamento e instrumentos utilizados para avaliação clínica. Essa heterogeneidade dificulta comparações diretas entre os estudos e evidencia que, apesar do rápido crescimento da literatura, ainda não existe consenso sobre o protocolo terapêutico mais adequado para utilização clínica da psilocibina.

Outro aspecto que merece destaque se refere ao perfil de segurança observado nos ensaios clínicos. De modo geral, os estudos relatam boa tolerabilidade quando a administração ocorre em ambientes controlados e sob supervisão especializada. Entretanto, os participantes incluídos normalmente são cuidadosamente selecionados, sendo frequentemente excluídos indivíduos com histórico pessoal ou familiar de transtornos psíquicos, transtorno bipolar ou outras condições psiquiátricas potencialmente associadas a maior risco de eventos adversos. Consequentemente, embora os resultados indiquem perfil de segurança satisfatório nas condições estudadas, sua generalização para populações clínicas mais amplas ainda deve ser realizada com prudência.

Em conjunto, os estudos clínicos analisados reforçam o potencial terapêutico da psilocibina como estratégia inovadora para o manejo da depressão resistente ao tratamento. Entretanto, a consolidação dessa abordagem dependerá da realização de ensaios multicêntricos com amostras maiores, acompanhamento prolongado, padronização dos protocolos terapêuticos e melhor compreensão da interação entre os efeitos farmacológicos da substância e o suporte psicoterapêutico oferecido durante o tratamento.

A análise conjunta dos estudos pré-clínicos e clínicos demonstra elevada coerência entre os mecanismos biológicos observados experimentalmente e os desfechos terapêuticos descritos em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Enquanto os modelos animais evidenciam aumento da expressão de BDNF, remodelamento dendrítico, reorganização sináptica e alterações na conectividade funcional cerebral [Shao *et al.*, 2021; Hesselgrave *et al.*, 2021; Moliner *et al.*, 2023], os ensaios clínicos demonstram melhora consistente dos sintomas depressivos, maior flexibilidade psicológica e modificações em redes neurais relacionadas ao processamento emocional [Davis *et al.*, 2021b; Girn *et al.*, 2022; Carhart-Harris *et al.*, 2023]. Essa convergência fortalece a plausibilidade biológica da psilocibina como agente capaz de restaurar circuitos neurais comprometidos pela depressão resistente.

Entretanto, embora os resultados sejam consistentes, ainda não é possível estabelecer uma relação causal definitiva entre as alterações celulares observadas experimentalmente e os benefícios clínicos descritos nos pacientes. A maioria dos biomarcadores de neuroplasticidade utilizados em seres humanos permanece indireta, sendo baseada principalmente em exames de neuroimagem e escalas clínicas. Dessa forma, estudos futuros que integrem avaliações moleculares, biomarcadores periféricos e métodos avançados de neuroimagem poderão contribuir para melhor compreensão dos mecanismos responsáveis pelos efeitos terapêuticos da psilocibina.

Apesar dos resultados promissores apresentados nesta revisão, algumas limitações importantes devem ser consideradas. Grande parte dos ensaios clínicos disponíveis foi conduzida com amostras reduzidas, protocolos heterogêneos e períodos relativamente curtos de acompanhamento, fatores que limitam a extrapolação dos resultados para diferentes populações e dificultam a padronização das estratégias terapêuticas [Davis *et al.*, 2021b; Gukasyan *et al.*, 2022; Goodwin *et al.*, 2023].

Outro aspecto relevante se refere à associação entre a administração da psilocibina e o acompanhamento psicoterapêutico. Em praticamente todos os estudos analisados, a substância foi administrada juntamente com sessões estruturadas de preparação e integração psicológica [Johnson; Richards; Griffiths, 2008; Carhart-Harris *et al.*, 2018; Davis *et al.*, 2021b]. Dessa forma, permanece difícil estabelecer qual parcela dos benefícios observados decorre exclusivamente da ação farmacológica da psilocibina e qual resulta da interação entre seus efeitos neurobiológicos e o suporte psicoterapêutico.

Além das limitações metodológicas, a utilização clínica da psilocibina exige atenção quanto ao perfil de segurança. Embora os ensaios clínicos indiquem boa tolerabilidade quando a substância é administrada em ambientes controlados, sob supervisão especializada, podem ocorrer efeitos adversos transitórios, como ansiedade intensa, alterações perceptivas, aumento da pressão arterial e experiências psicológicas desafiadoras [Johnson; Richards; Griffiths, 2008; Reiff *et al.*, 2020]. Adicionalmente, indivíduos com histórico pessoal ou familiar de transtornos psicóticos ou transtorno bipolar costumam ser excluídos dos estudos devido ao risco potencial de precipitação de episódios psicóticos ou maníacos, restringindo a generalização dos resultados para essas populações.

Finalmente, a incorporação da psilocibina à prática clínica depende não apenas da consolidação das evidências científicas, mas também da elaboração de protocolos padronizados, definição de critérios de seleção dos pacientes, capacitação das equipes multiprofissionais e avanços regulatórios que garantam eficácia, segurança e utilização ética dessa abordagem terapêutica [Carhart-Harris, 2023; Reiff *et al.*, 2020].

Considerações finais

Os estudos analisados sugerem que a psilocibina constitui uma alternativa terapêutica promissora para investigação em pacientes com depressão resistente ao tratamento da depressão resistente, sobretudo por seu potencial em estimular a neuroplasticidade, a capacidade do cérebro de formar novas conexões neurais e reorganizar circuitos comprometidos pela doença. As evidências disponíveis indicam que essa substância atua de forma distinta dos antidepressivos tradicionais, induzindo mudanças estruturais e funcionais associadas à melhora do humor e da cognição.

De modo geral, as evidências científicas indicam que a psilocibina apresenta potencial terapêutico promissor como alternativa no tratamento da depressão resistente, associando-se à melhora significativa e sustentada dos sintomas. Estudos clínicos demonstram eficácia comparável ou, em alguns aspectos, superior aos antidepressivos convencionais, associada a um perfil de segurança satisfatório. Esses achados reforçam o papel da psilocibina como uma estratégia terapêutica emergente no manejo dos transtornos depressivos, especialmente em casos refratários às terapias tradicionais.

Assim, a psilocibina representa uma perspectiva promissora para a psiquiatria contemporânea, abrindo portas para terapias integradas e personalizadas em saúde mental. Contudo, seu uso exige prudência quanto à regulamentação, à ética clínica e à necessidade de estudos de longo prazo que confirmem sua eficácia e segurança em diferentes contextos terapêuticos.

Referências

- AGRAWAL, M.; BEAUSSANT, Y.; SHNAYDER, S.; AMELI, R.; RODDY, K.; STEVENS, N.; RICHARDS, B.; SCHOR, N.; HONSTEIN, H.; JENKINS, B.; BATES, M.; THAMBI, P. Psilocybin-assisted group therapy in patients with cancer diagnosed with a major depressive disorder. **Cancer**, v. 130, n. 7, p. 1137-1146, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.35010>. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.35010>. Acesso em: 8 nov. 2025.
- AL-HARBI, K. S. Treatment-resistant depression: risk factors, biology, and treatment strategies. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 8, p. 17-26, 2012. DOI: <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>. Disponível em: <https://www.dovepress.com/treatment-resistant-depression-therapeutic-trends-challenges-and-futur-peer-reviewed-fulltext-article-PPA>. Acesso em: 5 abr. 2025.
- APA. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5. ed. Arlington: APA, 2014.
- APKARIAN, V. A.; HASHMI, J. A.; BALIKI, M. N. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. **Pain**, v. 152, Suppl 3, S49-S64, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.010>. Disponível em: <https://www.ovid.com/jnls/pain/abstract/10.1016/j.pain.2010.11.010~pain-and-the-brain-specificity-and-plasticity-of-the-brain?redirectionsource=fulltextview>. Acesso em: 15 maio 2025.
- BARRETT, F. S.; DOSS, M. K.; SEPEDA, N. D.; PEKAR, J. J.; GRIFFITHS, R. R. Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention. **NeuroImage**, v. 218, p. 116980, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116980>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-59282-y>. Acesso em: 8 nov. 2025.
- BECK, J. S. **Terapia cognitivo-comportamental: teoria e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- BECKER, A. M.; HOLZE, F.; GRANDINETTI, T.; KLAIBER, A.; TOEDTLI, V. E.; KOLACZYNSKA, K. E.; DUTHALER, U.; VARGHESE, N.; ECKERT, A.; GRÜNBLATT, E.; LIECHTI, M. E. Acute effects of psilocybin after escitalopram or placebo pretreatment in a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in healthy subjects. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 111, n. 4, p. 886-895, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.2487>. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2487>. Acesso em: 8 nov. 2025.
- BERK, M.; KÖHLER-FORSBERG, O.; TURNER, M.; PENNINX B. W. J. H.; WROBEL, A.; FIRTH, J.; LOUGHMAN, A.; REAVLEY, N. J.; MCGRATH, J. J.; MOMEN, N. C.; PLANA-RIPOLL, O.; O'NEIL, A.; SISKIND, D.; WILLIAMS, L. J.; CARVALHO, A. F.; SCHMAAL, L.; WALKER, A. J.; DEAN, O.; WALDER, K.; BERK, L.; DODD, S.; YUNG, A. R.; MARX, W. Comorbidity between major depressive disorder and physical diseases: a comprehensive review of epidemiology, mechanisms and management. **World Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 366-387, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.21110>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.21110>. Acesso em: 31 maio 2025.

BERLIM, M. T.; VAN DEN EYNDE, F.; DASKALAKIS, Z. J. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation [rTMS] for treating major depression. **Psychological Medicine**, v. 43, n. 11, p. 2245-2254, 2013. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/systematic-review-and-metaanalysis-on-the-efficacy-and-acceptability-of-bilateral-repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rtms-for-treating-major-depression/521131BC1EB008D0C607CCC4BE3961ED>. Acesso em: 25 mar. 2025.

BLISS, T. V. P.; LØMO, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. **Journal of Physiology**, v. 232, n. 2, p. 331-356, 1973. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.1973.sp010273>. Acesso em: 3 jun. 2025.

BRENNER, P.; TAIPALE, H.; JOSEFSSON, P.; DIBERNARDO, A.; TANSKANEN, A.; MITTENDORFER-RUTZ, E.; REUTFORS, J. Desfechos psiquiátricos e incapacidade escolar e laboral a longo prazo em filhos de pais com depressão e depressão resistente ao tratamento. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 61, p. 423-434, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00127-025-02988-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00127-025-02988-z>. Acesso em: 8 nov. 2025.

CARHART-HARRIS, R. L. Translational challenges in psychedelic medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 5, p. 476-477, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2213109>. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcibr2213109>. Acesso em: 8 nov. 2025.

CARHART-HARRIS, R. L.; BOLSTRIDGE, M.; DAY, C. M. J.; RUCKER, J.; WATTS, R.; ERRITZOE, D. E.; KAELEN, M.; GIRIBALDI, B.; BLOOMFIELD, M.; PILLING, S.; RICKARD, J. A.; FORBES, B.; FEILDING, A.; TAYLOR, D.; CURRAN, H. V.; NUTT, D. J. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 2, p. 399-408, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-017-4771-x>. Acesso em: 11 jun. 2025.

CARHART-HARRIS, R. L.; CHANDARIA, S.; ERRITZOE, D. E.; GAZZALEY, A.; GIRN, M.; KETTNER, H.; MEDIANO, P. A. M.; NUTT, D. J.; ROSAS, F. E.; ROSEMAN, L.; TIMMERMANN, C.; WEISS, B.; ZEIFMAN, R. J.; FRISTON, K. J. Canalization and plasticity in psychopathology. **Neuropharmacology**, v. 226, p. 109398, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109398>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390822004579>. Acesso em: 8 nov. 2025.

CARVALHO, S.; GONÇALVES, Ó. F.; BRUNONI, A. R.; FERNANDES-GONÇALVES, A.; FREGNI, F.; LEITE, J. Transcranial direct current stimulation as an add-on treatment to cognitive-behavior therapy in first episode drug-naïve major depression patients: the ESAP study protocol. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 563058, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.563058>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2020.563058/full>. Acesso em: 8 nov. 2025.

CASTRÉN, E.; RANTAMÄKI, T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity. **Developmental Neurobiology**, v. 70, n. 5, p. 289-297, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/dneu.20758>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dneu.20758>. Acesso em: 11 jun. 2025.

CATLOW, B. J.; SONG, S.; PAREDES, D. A.; KIRSTEIN, C. L.; SANCHEZ-RAMOS, J. Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning. **Experimental Brain Research**, v. 228, n. 4, p. 481-491, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3579-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00221-013-3579-0>. Acesso em: 19 maio 2026.

CHU, A.; WADHWA, R. Selective serotonin reuptake inhibitors. *In*: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island [FL]: StatPearls Publishing, 2026. Atualizado em: 1 maio 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>. Acesso em: 11 jun. 2025.

COELHO, A. C. **Fatores determinantes de qualidade de vida física e mental em pacientes com doença pulmonar intersticial**: uma análise multifatorial. 2009. Dissertação [Mestrado em Ciências Médicas] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/16359>. Acesso em: 4 set. 2025.

COSENZA, R. M.; GUERRA, L. B. **Neurociência e educação**: como o cérebro aprende. Porto Alegre: Artmed, 2011.

DAVIS, A. K.; BARRETT, F. S.; SO, S.; GUKASYAN, N.; SWIFT, T. C.; GRIFFITHS, R. R. Development of the Psychological Insight Questionnaire among a sample of people who have consumed psilocybin or LSD. **Journal of Psychopharmacology**, v. 35, n. 4, p. 437-446, 2021a. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881120967878>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881120967878>. Acesso em: 3 jun. 2025.

DAVIS, A. K.; BARRETT, F. S.; MAY, D. G.; COSIMANO, M. P.; SEPEDA, N. D.; JOHNSON, M. W.; FINAN, P. H.; GRIFFITHS, R. R. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 5, p. 481-489, 2021b. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2772630>. Acesso em: 18 abr. 2025.

DAVIS, A. K.; LEVIN, A. W.; NAGIB, P. B.; ARMSTRONG, S. B.; LANCELOTTA, R. L. Study protocol of an open-label proof-of-concept trial examining the safety and clinical efficacy of psilocybin-assisted therapy for veterans with PTSD. **BMJ Open**, v. 13, n. 5, e068884, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068884>. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/13/5/e068884>. Acesso em: 11 maio 2025.

DAVOUDIAN, P. A.; SHAO, L. X.; KWAN, A. C. Shared and distinct brain regions targeted for immediate early gene expression by ketamine and psilocybin. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 14, n. 3, p. 468-480, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.2c00637>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.2c00637>. Acesso em: 8 nov. 2025.

- DELGADO, P. L. Depression: the case for a monoamine deficiency. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 61, Suppl 6, p. 7-11, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10775018/>. Acesso em: 19 maio 2026.
- DOSS, M. K.; POVAŽAN, M.; ROSENBERG, M. D.; SEPEDA, N. D.; DAVIS, A. K.; FINAN, P. H.; SMITH, G. S.; PEKAR, J. J.; BARKER, P. B.; ROLAND R. GRIFFITHS, R. R.; BARRETT, F. S. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, 574, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01706-y>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01706-y>. Acesso em 8 nov. 2025.
- DRAGANSKI, B.; GASER, C.; KEMPERMANN, G.; KUHN, H. G.; WINKLER, J.; BUCHEL, C.; MAY, A. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 23, p. 6314-6317, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4628-05.2006>. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/content/26/23/6314>. Acesso em: 5 abr. 2025.
- DUMAN, R. S.; AGHAJANIAN, G. K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. **Science**, v. 338, n. 6103, p. 68-72, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1222939>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1222939>. Acesso em: 11 jun. 2025.
- FISHER, E. L.; SMITH, R.; CONN, K.; CORCORAN, A. W.; MILTON, L. K.; HOHWY, J.; FOLDI, C. J. Psilocybin increases optimistic engagement over time: computational modelling of behaviour in rats. **Translational Psychiatry**, v. 14, n. 1, 394, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03103-7>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-024-03103-7>. Acesso em: 8 nov. 2025.
- GADDIS, A.; LIDSTONE, D. E.; NEBEL, M. B.; GRIFFITHS, R. R.; MOSTOFSKY, S. H.; MEJIA, A. F.; BARRETT, F. S. Corrigendum to "Psilocybin induces spatially constrained alterations in thalamic functional organization and connectivity". **NeuroImage**, v. 274, 120130, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120130>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811923002811>. Acesso em: 8 nov. 2025.
- GAO, K.; ORUC, E. B.; KOPARAL, B. Pharmacological monotherapy for depressive disorders: current and future – a narrative review. **Medicina**, v. 61, n. 4, 558, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina61040558>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/61/4/558>. Acesso em: 8 nov. 2025.
- GIRN, M.; ROSEMAN, L.; BERNHARDT, B.; SMALLWOOD, J.; CARHART-HARRIS, R.; SPRENG, R. N. Serotonergic psychedelic drugs LSD and psilocybin reduce the hierarchical differentiation of unimodal and transmodal cortex. **NeuroImage**, v. 256, 119220, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119220>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811922003445>. Acesso em: 8 nov. 2025.
- GLENNON, R. A.; DUKAT, M.; GRELLA, B.; HONG, S.-S.; COSTANTINO, L.; TEITLER, M.; SMITH, C.; EGAN, C.; DAVIS, K.; MATTSON, M. V. Binding of beta-carbolines and related agents at serotonin, dopamine and benzodiazepine receptors. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 60, n. 2, p. 121-132, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(99\)00148-9](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(99)00148-9). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871699001489>. Acesso em: 8 nov. 2025.

GOLDEN, C. T.; CHADDERTON, P. Psilocybin reduces low-frequency oscillatory power and phase synchrony in the anterior cingulate cortex of awake rodents. **Scientific Reports**, v. 12, 12702, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16325-w>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-16325-w>. Acesso em: 8 nov. 2025.

GOMEZ-PINILLA, F.; HILLMAN, C. The influence of exercise on cognitive abilities. **Comprehensive Physiology**, v. 3, n. 1, p. 403-428, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c110063>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.2040-4603.2013.tb00485.x>. Acesso em: 8 nov. 2025.

GOODWIN, G. M.; CROAL, M.; FEIFEL, D.; KELLY, J. R.; MARWOOD, L.; MISTRY, S.; O'KEANE, V.; PECK, S. K.; SIMMONS, H.; SISA, C.; STANSFIELD, S. C.; TSAI, J.; WILLIAMS, S.; EKATERINA MALIEVSKAIA, E. Psilocybin for treatment-resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. **Neuropsychopharmacology**, v. 48, n. 10, p. 1492-1499, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01648-7>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41386-023-01648-7>. Acesso em: 8 nov. 2025.

GRANDJEAN, J.; BUEHLMANN, D.; BUERGE, M.; SIGRIST, H.; SEIFRITZ, E.; VOLLENWEIDER, F. X.; PRYCE, C. R.; RUDIN, M. Psilocybin exerts distinct effects on resting-state networks associated with serotonin and dopamine in mice. **NeuroImage**, v. 225, 117456, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117456>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811920309411>. Acesso em: 8 nov. 2025.

GRIFFITHS, R. R.; JOHNSON, M. W.; CARDUCCI, M. A.; UMBRIGHT, A.; RICHARDS, W. A.; RICHARDS, B. D.; COSIMANO, M. P.; KLINEDINST, M. A. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1181-1197, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116675513>. Acesso em: 8 nov. 2025.

GUKASYAN, N.; DAVIS, A. K.; BARRETT, F. S.; COSIMANO, M. P.; SEPEDA, N. D.; JOHNSON, M. W.; GRIFFITHS, R. R. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: prospective 12-month follow-up. **Journal of Psychopharmacology**, v. 36, n. 2, p. 151-158, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>. Disponível em: journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/02698811211073759. Acesso em: 8 nov. 2025.

GUZMÁN, G. Hallucinogenic mushrooms in Mexico: an overview. **Economic Botany**, v. 62, n. 3, p. 404-412, 2008. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/40390479>. Acesso em: 19 maio 2026.

HESSELGRAVE, N.; TROPOLI, T. A.; WULFF, A. B.; COLE, A. B.; THOMPSON, S. M. Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT₂ receptor activation in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 17, e2022489118, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2022489118>. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2022489118>. Acesso em: 8 nov. 2025.

HOFMANN, A.; TROXLER, F. Identification of psilocin. **Experientia**, v. 15, n. 3, p. 101-102, 1959. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02166696>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02166696>. Acesso em: 8 nov. 2025.

HOLLON, S. D.; DERUBEIS, R. J.; SHELTON, R. C.; AMSTERDAM, J. D.; SALOMON, R. M.; O'REARDON, J. P.; LOVETT, M. L.; YOUNG, P. R.; HAMAN, K. L.; FREEMAN, B. B.; GALLOP, R. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 4, p. 417-422, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.4.417>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/208447>. Acesso em: 8 nov. 2025.

HOWLAND, R. H. Atypical antipsychotics are not all alike: side effects and risk assessment. **Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services**, v. 52, n. 9, p. 13-15, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3928/02793695-20140820-01>. Disponível em: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/02793695-20140820-01>. Acesso em: 8 nov. 2025.

JOHNSON, M. W.; GRIFFITHS, R. R. Potential therapeutic effects of psilocybin. **Neurotherapeutics**, v. 14, n. 3, p. 734-740, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0542-y>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878747923014514>. Acesso em: 8 nov. 2025.

JOHNSON, M. W.; RICHARDS, W. A.; GRIFFITHS, R. R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. **Journal of Psychopharmacology**, v. 22, n. 6, p. 603-620, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/0269881108093587>. Acesso em: 4 abr. 2025.

KOLB, B.; GIBB, R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 20, n. 4, p. 265-276, 2011. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3222570/>. Acesso em: 4 abr. 2025.

KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, v. 455, p. 894-902, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07455>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature07455>. Acesso em: 4 abr. 2025.

LABATE, B. C.; GOULART, S. L. **O uso de plantas psicoativas nas Américas**. Rio de Janeiro: Gramma, 2019.

LOUBINOX, I.; BRIHMAT, N.; CASTEL-LACANAL, E.; MARQUE, P. Cerebral imaging of post-stroke plasticity and tissue repair. **Revue Neurologique**, v. 173, n. 9, p. 577-583, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.09.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378717307348>. Acesso em: 4 abr. 2025.

LY, C.; GREB, A. C.; CAMERON, L. P.; WONG, J. M.; BARRAGAN, E. V.; WILSON, P. C.; KYLE F. BURBACH, K. F.; ZARANDI, S. S.; SOOD, A.; MICHAEL R. PADDY, M. R.; DUIM, W. C.; DENNIS, M. Y.; MCALLISTER, A. K.; ORI-MCKENNEY, K. M.; GRAY, J. A.; OLSON, D. E. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. **Cell Reports**, v. 23, n. 11, p. 3170-3182, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124718307551>. Acesso em: 4 abr. 2025.

MADSEN, M. K.; FISHER, P. M.; BURMESTER, D.; DYSSEGAARD, A.; STENBÆK, D. S.; KRISTIANSEN, S.; JOHANSEN, S. S.; LEHEL, S.; LINNET, K.; SVARER, C.; ERRITZOE, D.; OZENNE, B.; KNUDSEN, G. M. Correction: Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 7, p. 1336-1337, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0360-5>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41386-019-0360-5>. Acesso em: 8 nov. 2025.

MASON, N. L.; KUYPERS, K. P. C.; RECKWEG, J. T.; MÜLLER, F.; TSE, D. H. Y.; RIOS, B. DA; TOENNES, S. W.; STIERS, P.; FEILDING, A.; RAMAEKERS, J. G. Spontaneous and deliberate creative cognition during and after psilocybin exposure. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, 209, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01335-5>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01335-5>. Acesso em: 8 nov. 2025.

MCINTYRE, R. S.; ALSUWAIDAN, M.; BAUNE, B. T.; BERK, M.; DEMYTENAER, K.; GOLDBERG, J. F.; GORWOOD, P.; HO, R.; KASPER, S.; KENNEDY, S. H.; LY-USON, J.; MANSUR, R. B.; MCALLISTER-WILLIAMS, R. H.; MURROUGH, J. W.; NEMEROFF, C. B.; NIERENBERG, A. A.; ROSENBLAT, J. D.; SANACORA, G.; SCHATZBERG, A. F.; SHELTON, R.; STAHL, S. M.; TRIVEDI, M. H.; VIETA, E.; VINBERG, M.; WILLIAMS, N.; YOUNG, A. H.; MAJ, M. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. **World Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 394-412, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.21120>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01335-5>. Acesso em: 8 nov. 2025.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 1, p. 22-34, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri.2015.5>. Acesso em: 4 abr. 2025.

MOLINER, R.; GIRYCH, M.; BRUNELLO, C. A.; KOVALEVA, V.; BIOJONE, C.; ENKAVI, G.; ANTENUCCI, L.; KOT, E. F.; GONCHARUK, S. A.; KAURINKOSKI, K.; KUUTTI, M.; FRED, S. M.; ELSILÄ, L. V.; SAKSON, S.; CANNAROZZO, C.; DINIZ, C. R. A. F.; SEIFFERT, N.; RUBIOLO, A.; HAAPANIEMI, H.; MESHI, E.; NAGAEVA, E.; ÖHMAN, T.; RÓG, T.; KANKURI, E.; VILAR, M.; VARJOSALO, M.; KORPI, E. R.; PERMI, P.; MINEEV, K. S.; SAARMA, M.; VATTULAINEN, I.; CASAROTTO, P. C.; CASTRÉN, E. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. **Nature Neuroscience**, v. 26, p. 1032-1041, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41593-023-01316-5>. Acesso em: 8 nov. 2025.

NICHOLS, D. E. Psychedelics. **Pharmacological Reviews**, v. 68, n. 2, p. 264-355, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031699724011827>. Acesso em: 8 nov. 2025.

NIH PubChem. Psilocybin [Internet]. Bethesda [MD]: National Center for Biotechnology Information; 2004-2025 [citado em 10 nov. 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Psilocybin>. Acesso em: 4 abr. 2025a.

NIH PubChem. Serotonin [Internet]. Bethesda [MD]: National Center for Biotechnology Information; 2004-2025 [citado em 10 nov. 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin>. Acesso em: 4 abr. 2025b.

NUTT, D. Psychedelic drugs: a new era in psychiatry? **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 21, n. 2, p. 139-147, 2019. DOI: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt>. Acesso em: 8 nov. 2025.

OLSEN, A. S.; LYKKEBO-VALLØE, A.; OZENNE, B.; MADSEN, M. K.; STENBÆK, D. S.; ARMAND, S.; MØRUP, M.; GANZ, M.; KNUDSEN, G. M.; FISHER, P. M. Psilocybin modulation of time-varying functional connectivity is associated with plasma psilocin and subjective effects. **NeuroImage**, v. 264, 119716, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119716>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36341951/>. Acesso em: 8 nov. 2025

O'REARDON, J. P.; FONTECHA, J. F.; CRISTANCHO, M. A.; NEWMAN, S. Unexpected reduction in migraine and psychogenic headaches following rTMS treatment for major depression: a report of two cases. **CNS Spectrums**, v. 12, n. 12, p. 921-925, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852900015716>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/abs/unexpected-reduction-in-migraine-and-psychogenic-headaches-following-rtms-treatment-for-major-depression-a-report-of-two-cases/4D37211F27D17F70B9453BA5EB2C06B6>. Acesso em: 8 nov. 2025.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Depressão**. Brasília, 2022.

PACHECO, A. T.; OLSON, R. J.; GARZA, G.; MOGHADDAM, B. Acute psilocybin enhances cognitive flexibility in rats. **Neuropsychopharmacology**, v. 48, n. 7, p. 1011-1020, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01545-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41386-023-01545-z>. Acesso em: 8 nov. 2025.

PARIANTE, C. M.; LIGHTMAN, S. L. The HPA axis in major depression. **Trends in Neurosciences**, v. 31, n. 9, p. 464-468, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223608001641>. Acesso em: 8 nov. 2025.

PASSIE, T.; SEIFERT, J.; SCHNEIDER, U.; EMRICH, H. M. The pharmacology of psilocybin. **Addiction Biology**, v. 7, n. 4, p. 357-364, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1080/1355621021000005937>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/1355621021000005937>. Acesso em: 8 nov. 2025.

PINHO, M.; MARTINS, D. O.; SANTOS, M. F.; COUTINHO, F. When addressing trauma makes a difference: A Case Report of Undiagnosed Complex Post-traumatic Stress Disorder. **Cureus**, v. 16, n. 1, e51640, 2024. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.51640>. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/218296-when-addressing-trauma-makes-a-difference-a-case-report-of-undiagnosed-complex-post-traumatic-stress-disorder#!/>. Acesso em: 8 nov. 2025.

POPIK, P.; HOGENDORF, A.; BUGNO, R.; KHOO, S. Y.-S.; ZAJDEL, P.; MALIKOWSKA-RACIA, N.; NIKIFORUK, A.; GOLEBIEWSKA, J. Effects of ketamine optical isomers, psilocybin and related compounds on cognition in rats. **Psychopharmacology**, v. 239, n. 6, p. 1689-1703, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06020-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-021-06020-5>. Acesso em: 8 nov. 2025.

REIFF, C. M.; RICHMAN, E. E.; NEMEROFF, C. B.; CARPENTER, L. L.; WIDGE, A. S.; RODRIGUEZ, C. I.; KALIN, N. H.; MCDONALD, W. M. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 5, p. 391-410, 2020. DOI:

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>. Disponível em:

<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>. Acesso em: 17 maio 2025.

ROSS, S.; BOSSIS, A.; GUSS, J.; AGIN-LIEBES, G.; MALONE, T.; COHEN, B.; MENNENGA, S. E.; BELSER, A.; KALLIONTZI, K.; BABB, J.; SU, Z.; CORBY, P.; SCHMIDT, B. L. 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**, v. 30, n. 12, p. 1165-1180, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116675512>. Acesso em: 8 nov. 2025.

RYGULA, R.; PIKSA, M.; CIESLIK-STARKIEWICZ, A. Cognitive, psychological, and pharmacological correlates of susceptibility to [mis]information: Why we believe and how we resist. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 177, 106339, 2025. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106339>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763425003409>. Acesso em: 8 nov. 2025.

SAKLOTH, F.; LEGGETT, E.; MOERKE, M. J.; TOWNSEND, E. A.; BANKS, M. L.; NEGUS, S. S. Effects of acute and repeated treatment with serotonin 5-HT_{2A} receptor agonist hallucinogens on intracranial self-stimulation in rats. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 27, n. 3, p. 215-226, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1037/pha0000253>. Disponível em:

<https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2Fpha0000253>. Acesso em: 8 nov. 2025.

SANTOS, R. G.; BOUSO, J. C.; HALLAK, J. E. C. Serotonergic hallucinogens/psychedelics could be promising treatments for depressive and anxiety disorders in end-stage cancer. **BMC Psychiatry**, v. 19, 321, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2288-z>. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12888-019-2288-z>. Acesso em: 8 nov. 2025.

SHAO, L. X.; LIAO, C.; GREGG, I.; DAVOUDIAN, P. A.; SAVALIA, N. K.; DELAGARZA, K.; KWAN, A. C. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. **Neuron**, v. 109, n. 16, p. 2535-2544, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.008>.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34228959/>. Acesso em: 8 nov. 2025.

SOUERY, D.; AMSTERDAM, J.; MONTIGNY, C.; LECRUBIER, Y.; MONTGOMERY, S.; LIPP, O.; RACAGNI, G.; ZOHAR, J.; MENDLEWICZ, J. Treatment-resistant depression: methodological overview and operational criteria. **European Neuropsychopharmacology**, v. 6, n. 3, p. 145-151, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10082232/>. Acesso em: 8 abr. 2025.

SULLIVAN, P. F.; DALY, M. J.; O'DONOVAN, M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, p. 537-551, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg3240>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrg3240>.

Acesso em: 11 jun. 2025.

- SWEATT, J. D. Experience-Dependent Epigenetic Modifications in the Central Nervous System. **Biological Psychiatry**, v. 65, n. 3, p. 191-197, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.002>. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(08\)01089-5/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(08)01089-5/fulltext). Acesso em: 11 jun. 2025.
- TATARANU, L. G.; RIZEA, R. E. Neuroplasticity and Nervous System Recovery: Cellular Mechanisms, Therapeutic Advances, and Future Prospects. **Brain sciences**, v. 15, n. 4, 400, 2025. <https://doi.org/10.3390/brainsci15040400>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3425/15/4/400>. Acesso em: 11 jun. 2025.
- TRIVEDI, M. H.; PAPAKOSTAS, G. I.; SOUERY, D. Treatment-resistant depression. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 67, supl. 6, p. 16-22, 2006. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/treatment-resistant-depression/>. Acesso em: 9 abr. 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: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X13003519>. Acesso em: 11 jun. 2025.
- UK ECT REVIEW GROUP. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 361, n. 9360, p. 799-808, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603127055>. Acesso em: 11 jun. 2025.
- VOLLENWEIDER, F. X.; KOMETER, M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 11, p. 642-651, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2884>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn2884>. Acesso em: 11 jun. 2025.
- WATTS, R.; LUOMA, J. B. The use of the psychological flexibility model to support psychedelic-assisted therapy. **Journal of Contextual Behavioral Science**, v. 15, p. 92-102, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.12.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212144719301140>. Acesso em: 11 jun. 2025.
- WHITEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>. Acesso em: 26 jun. 2026.
- WOJTAS, A.; BYSIEK, A.; WAWRZCZAK-BARGIELA, A.; MAĆKOWIAK, M.; GOŁEMBIOWSKA, K. Limbic system response to psilocybin and ketamine administration in rats: A Neurochemical and Behavioral Study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 1, 100, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25010100>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/1/100>. Acesso em: 8 nov. 2025.

WOJTAS, A.; BYSIEK, A.; WAWRZCZAK-BARGIELA, A.; SZYCH, Z.; MAJCHER-MAŚLANKA, I.; HERIAN, M.; MAĆKOWIAK, M.; GOŁEMBIOWSKA, K. Effect of Psilocybin and Ketamine on Brain Neurotransmitters, Glutamate Receptors, DNA and Rat Behavior. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 12, 6713, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126713>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/12/6713>. Acesso em: 8 nov. 2025.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and other common mental disorders**: global health estimates. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/254610>. Acesso em: 2 abr. 2025.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World mental health report**: transforming mental health for all. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>. Acesso em: 2 abr. 2025.

YANG, J.; TONG, P.; DONG, L. P.; SHI, Y. H. A novel approach to investigate the mechanism of electroconvulsive therapy in the treatment of major depression disorder: Diffusion kurtosis imaging. **Journal of Psychiatric Research**, v. 179, p. 372-378, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39368399/>. Acesso em: 8 nov. 2025.

YU, Z.; BURBACK, L.; WINKLER, O.; XU, L.; DENNETT, L.; VERMETTEN, E.; GREENSHAW, A.; LI, X.-M.; MILNE, M.; WANG, F.; CAO, B.; WINSHIP, I. R.; ZHANG, Y.; CHAN, A. W. Alterations in brain network connectivity and subjective experience induced by psychedelics: a scoping review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 15, 1386321, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1386321>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2024.1386321/full>. Acesso em: 8 nov. 2025.

ZARATE JUNIOR, C. A.; SINGH, J. B.; CARLSON, P. J.; BRUTSCHE, N. E.; AMELI, R.; LUCKENBAUGH, D. A.; CHARNEY, D. S.; MANJI, H. K. A randomized trial of an NMDA antagonist in treatment-resistant major depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 8, p. 856-864, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894061/>. Acesso em: 26 ago. 2026.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

COMO CITAR ESTE ARTIGO SEGUNDO AS NORMAS DA REVISTA

ABNT: CASTRO, L. A.; SIMÕES JÚNIOR, A. L. A.; SIMÕES, G. G. C.; SOUZA, V. R. S.; PEREIRA, L. L. M. D.; LACERDA, A. L. S.; SILVA, C. L. Psilocibina e neuroplasticidade: novas perspectivas terapêuticas para depressão resistente. *Vértices [Campos dos Goitacazes]*, v. 28, n. 2, p. e28223658, 2026. DOI: <https://doi.org/10.19180/1809-2667.v28n22026.23658>. Disponível em: <https://editoraessentia.iff.edu.br/index.php/vertices/article/view/23658>.

APA: Castro, L. A., Simões Júnior, A. L. A., Simões, G. G. C., Souza, V. R. S., Pereira, L. L. M. D., Lacerda, A. L. S., & Silva, C. L. [2026]. Psilocibina e neuroplasticidade: novas perspectivas terapêuticas para depressão resistente. *Vértices [Campos dos Goitacazes]*, 28(2), e28223658. <https://doi.org/10.19180/1809-2667.v28n22026.23658>

DADOS DO AUTOR E AFILIAÇÃO INSTITUCIONAL

Letícia de Almeida Castro - Bacharel em Farmácia pela Faculdade Multivix Vila Velha – Vila Velha, ES – Brasil. E-mail: leticia.acastro@hotmail.com.

André Luiz dos Anjos Simões Júnior - Bacharel em Farmácia pela Faculdade Multivix Vila Velha – Vila Velha, ES – Brasil. E-mail: luizandre07@icloud.com.

Guilherme Gianizeli Corradi Simões - Bacharel em Farmácia pela Faculdade Multivix Vila Velha – Vila Velha, ES – Brasil. E-mail: corradiguilherme@gmail.com.

Vagner Rocha Simonin de Souza - Doutor em Ciências, com ênfase em Química Biológica, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro [UFRJ]. Professor na Faculdade Multivix Vila Velha – Vila Velha, ES – Brasil. E-mail: vagner.souza@multivix.edu.br.

Lucas Luís Meigre Dias Pereira - Mestre em Engenharia Ambiental pela Universidade Federal do Espírito Santo [UFES]. Professor na Faculdade Multivix Vila Velha – Vila Velha, ES – Brasil. E-mail: lucas.pereira@multivix.edu.br.

Ariely Lirio de Sousa Lacerda - Mestranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Vila Velha [UVV]. Professora na Faculdade Multivix Vila Velha – Vila Velha, ES – Brasil. E-mail: arielylirio@gmail.com.

Cristiane Lyrio da Silva - Doutora em Biotecnologia Vegetal pela Universidade Vila Velha [UVV]. Professora na Faculdade Multivix Vila Velha – Vila Velha, ES – Brasil. E-mail: cristianesilva16@professor.multivix.edu.br.

FINANCIAMENTO

Os autores declararam não ter havido financiamento externo para a pesquisa que originou este artigo.

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NA PESQUISA

Não se aplica.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam não haver conflito de interesses.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Os autores declararam não haver dados disponíveis em repositórios.

DECLARAÇÃO DE USO DE IA

Os autores declararam ter sido utilizada a ferramenta de Inteligência Artificial Generativa ChatGPT [GPT-5.3], desenvolvida pela OpenAI, exclusivamente para revisão gramatical e correção ortográfica do texto. Os autores assumem total responsabilidade pela integridade, originalidade e precisão do conteúdo final, tendo revisado e aprovado todo o material submetido.

DECLARAÇÃO DE DIREITO AUTURAL

Este documento é protegido por Copyright © 2026 pelos Autores.

LICENÇA DE USO

Esta obra está licenciada sob uma [Licença Creative Commons](#). Os usuários têm permissão para copiar e redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

RESPONSABILIDADE PELA PUBLICAÇÃO

Essentia Editora, coordenação subordinada à PROPPIE do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Fluminense. As ideias expressadas neste artigo são de responsabilidade de seus autores, não representando, necessariamente, a opinião dos editores ou da Essentia Editora.