

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**PSIQUIATRIA**

# **Administração de Psilocibina em Dose Única no Tratamento da Depressão Resistente: uma revisão sistemática**

**Cláudio Daniel Azevedo Pereira**

**M**

**2026**



**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**



# **Administração de Psilocibina em Dose Única no Tratamento da Depressão Resistente: uma revisão sistemática**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Cláudio Daniel Azevedo Pereira**

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: [up200800008@icbas.up.pt](mailto:up200800008@icbas.up.pt)

## **Orientador: Paula Maria Figueiredo Pinto de Freitas**

Grau académico: Doutoramento

Especialista em Psiquiatria.

Docente no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do  
Porto

Endereço eletrónico: [pmfreitas@icbas.up.pt](mailto:pmfreitas@icbas.up.pt)

## **Coorientador: Hugo Sérgio Teixeira Reis de Almeida**

Grau académico: Mestrado

Assistente Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,  
Universidade do Porto

Endereço eletrónico: [u13945@chporto.min-saude.pt](mailto:u13945@chporto.min-saude.pt)

**Estudante:**

---

(Cláudio Daniel Azevedo Pereira)

**Orientador:**

---

(Paula Maria Figueiredo Pinto de Freitas)

**Coorientador:**

---

(Hugo Sérgio Teixeira Reis de Almeida)

## **DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE CIENTÍFICA**

Eu, Cláudio Daniel Azevedo Pereira, nº 200800008, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto, declaro que esta dissertação é da minha autoria e não foi utilizada anteriormente em qualquer outro curso ou unidades curriculares, desta ou de outra instituição. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição e estão devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as regras de referência. Tenho conhecimento de que a prática de plágio e auto-plágio constitui uma infração académica.

Porto, maio de 2026,

---

(Cláudio Daniel Azevedo Pereira)

## **DEDICATÓRIA**

À minha família, aos meus amigos e a todos que, de alguma forma, ainda que discretamente, ajudaram a construir as lembranças destes anos e estiveram presentes com apoio nos momentos em que mais precisei.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus orientadores, Professora Dra. Paula Freitas e Dr. Hugo Almeida, expresso o meu agradecimento pela constante disponibilidade e pelo acompanhamento ao longo destes meses, fundamentais para a concretização deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** A perturbação depressiva major (PDM) é das principais causas de incapacidade, associada a elevadas taxas de suicídio. A depressão resistente ao tratamento (DRT) é caracterizada pela falência na resposta a duas ou mais intervenções farmacológicas. As terapias convencionais apresentam eficácia limitada e efeitos laterais relevantes. Novos fármacos para DRT têm sido desenvolvidos, incluindo psicadélicos como a cetamina e a psilocibina. A psilocibina atua como agonista do recetor 5-HT<sub>2A</sub>, apresentando efeitos antidepressivos rápidos e duradouros na DRT.

**Objetivos:** Esta revisão tem como objetivo avaliar o impacto da psilocibina em dose única no tratamento da DRT, discutindo a evidência acerca da sua eficácia, segurança e implicações clínicas.

**Metodologia:** Esta revisão foi elaborada de acordo com as diretrizes PRISMA. Foram incluídos estudos em doentes com idade igual ou superior a 18 anos com DRT, definida como episódio depressivo major sem remissão sintomatológica após tratamento com pelo menos dois antidepressivos diferentes, em doses terapêuticas e período adequados, submetidos à administração de dose única de psilocibina.

Foram incluídos estudos publicados entre 2000 e 2025, ensaios clínicos randomizados, ensaios controlados, estudos abertos, estudos post hoc e estudos observacionais. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science. Foram excluídos estudos com múltiplas doses de psilocibina ou combinações com outros psicadélicos.

**Resultados:** Dos 496 artigos identificados, foram removidos 93 duplicados, dos quais resultaram 403 artigos, destes foram excluídos 357 artigos, 48 estudos por não avaliarem a ação da psilocibina na DRT, 29 por avaliarem a ação de outro psicadélico/intervenção, 25 eram estudos em animais e 255 eram revisões ou meta-análises. Destes resultaram 46 artigos, destes 38 foram excluídos por não avaliarem a depressão resistente e/ou administração de dose única de psilocibina. Resultando 8 artigos que foram incluídos na revisão.

Em 2022, Goodwin et al., uma dose única de psilocibina 25 mg mostrou uma redução da pontuação MADRS em -12,0 pontos às 3 semanas, -7,9 pontos com 10 mg e -5,4 pontos com 1 mg.

Em 2023, Goodwin et al., numa análise exploratória do ensaio de Goodwin et al., 2022, a psilocibina 25 mg mostrou melhorias na depressão (QIDS-SR-16: diferença -2,8 pontos; IC 95%: -4,6 a -0,9).

Em 2025, Goodwin et al., concluíram que a intensidade da experiência psicadélica apresentou correlação moderada com a resposta antidepressiva, para “Oceanic Boundlessness” ( $r \approx -0,51$ ), “Visual Restructuralization” ( $r \approx -0,52$ ) e EBI ( $r \approx -0,64$  no grupo de 25 mg).

Em 2025, Goodwin et al., num estudo de follow-up numa análise exploratória do ensaio de Goodwin et al., 2022, o tempo mediano até evento depressivo foi superior no grupo de 25 mg (92 dias; IC 95%: 49–199).

Em 2025, Aaronson et al. num estudo open-label, verificou-se uma redução da pontuação MADRS às 3 semanas ( $-15,8$ ; IC 95%:  $-25,4$  a  $-6,3$ ;  $p=0,002$ ).

Em 2025, Ellis et al., num estudo piloto observou-se uma redução da MADRS de  $-23$  pontos (IC 95%:  $-28,96$  a  $-17,03$ ;  $p<0,001$ ).

Em 2025, Ellis et al., num follow-up de 12 meses que surge como extensão do ensaio piloto previamente descrito, 40% ( $n=4$ ) dos participantes mantinham resposta e 30% ( $n=3$ ) remissão, com redução da MADRS de  $-16,71$  pontos ( $SE=3,75$ ;  $p \leq 0,001$ ).

**Conclusão:** A evidência atual não permite estabelecer conclusões definitivas sobre a eficácia e durabilidade da psilocibina na DRT, permanecendo como uma abordagem promissora. O reduzido número de ensaios clínicos, heterogeneidade metodológica e as amostras de pequenas limitam a robustez dos resultados. São necessários estudos adicionais, com maior tempo de seguimento e mais estudos comparativos.

**Palavras-chave:** “Psilocybin”, “Resistant Depression”, “Treatment-Resistant Depression”, “Single-Dose Administration”, “Antidepressant Therapy”, “Psychedelic Therapy”.

## ABSTRACT

**Introduction:** Major depressive disorder (MDD) is one of the leading causes of disability, associated with high suicide rates. Treatment-resistant depression (TRD) is characterized by failure to respond to two or more pharmacological interventions. Conventional therapies show limited efficacy and relevant side effects. New drugs for TRD have been developed, including psychedelics such as ketamine and psilocybin. Psilocybin acts as a 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonist, showing rapid and long-lasting antidepressant effects in TRD.

**Objectives:** This review aims to evaluate the impact of single-dose psilocybin in the treatment of TRD, discussing the evidence regarding its efficacy, safety, and clinical implications.

**Methods:** This review was conducted according to PRISMA guidelines. Studies were included involving patients aged 18 years or older with TRD, defined as a major depressive episode without symptomatic remission after treatment with at least two different antidepressants, at adequate therapeutic doses and duration, who received a single dose of psilocybin.

Studies published between 2000 and 2025 were included, comprising randomized clinical trials, controlled trials, open-label studies, post hoc analyses, and observational studies. The search was performed in PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Studies involving multiple doses of psilocybin or combinations with other psychedelics were excluded.

**Results:** Of the 496 articles identified, 93 duplicates were removed, resulting in 403 articles. Of these, 357 were excluded: 48 studies for not evaluating the effect of psilocybin in TRD, 29 for assessing another psychedelic/intervention, 25 were animal studies, and 255 were reviews or meta-analyses. This resulted in 46 articles, of which 38 were excluded for not evaluating treatment-resistant depression and/or single-dose administration of psilocybin, leaving 8 articles included in the review.

In 2022, Goodwin et al. reported that a single dose of 25 mg psilocybin led to a –12.0 point reduction in MADRS score at 3 weeks, compared with –7.9 points for 10 mg and –5.4 points for 1 mg.

In 2023, Goodwin et al., in an exploratory analysis of the 2022 trial, found that 25 mg psilocybin produced improvements in depression (QIDS-SR-16: –2.8 points; 95% CI: –4.6 to –0.9).

In 2025, Goodwin et al. concluded that the intensity of the psychedelic experience showed a moderate correlation with antidepressant response, for “Oceanic Boundlessness” ( $r \approx -0.51$ ), “Visual Restructuralization” ( $r \approx -0.52$ ), and EBI ( $r \approx -0.64$  in the 25 mg group).

In 2025, Goodwin et al., in a follow-up exploratory analysis of the 2022 trial, reported a longer median time to depressive relapse in the 25 mg group (92 days; 95% CI: 49–199).

In 2025, Aaronson et al., in an open-label study, observed a reduction in MADRS score at 3 weeks ( $-15.8$ ; 95% CI:  $-25.4$  to  $-6.3$ ;  $p=0.002$ ).

In 2025, Ellis et al., in a pilot study, observed a MADRS reduction of  $-23$  points (95% CI:  $-28.96$  to  $-17.03$ ;  $p<0.001$ ).

In 2025, Ellis et al., in a 12-month follow-up study extending the previously described pilot trial, 40% ( $n=4$ ) of participants maintained response and 30% ( $n=3$ ) achieved remission, with a MADRS reduction of  $-16.71$  points ( $SE=3.75$ ;  $p \leq 0.001$ ).

**Conclusions:** Current evidence does not allow definitive conclusions regarding the efficacy and durability of psilocybin in TRD, although it remains a promising approach. The limited number of clinical trials, methodological heterogeneity, and small sample sizes limit the robustness of the findings. Further studies with longer follow-up periods and more comparative trials are needed.

**Keywords:** “Psilocybin”, “Resistant Depression”, “Treatment-Resistant Depression”, “Single-Dose Administration”, “Antidepressant Therapy”, “Psychedelic Therapy”.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- 5-HT<sub>2A</sub>** — Recetor serotoninérgico 5-HT<sub>2A</sub>
- 5D-ASC** — Five-Dimensional Altered States of Consciousness
- APA** — American Psychiatric Association
- BDNF** — Brain-Derived Neurotrophic Factor
- CANMAT** — Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
- DALYs** — Disability-Adjusted Life Years
- DBS** — Deep Brain Stimulation
- DMN** — Default Mode Network
- DRT** — Depressão resistente ao tratamento
- DSM-5** — Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
- DSST** — Digit Symbol Substitution Test
- EBI** — Emotional Breakthrough Inventory
- ECT** — Eletroconvulsivoterapia
- ECG** — Eletrocardiograma
- EQ-5D-3L** — EuroQol 5 Dimensions 3 Levels
- EQ-VAS** — EuroQol Visual Analogue Scale
- GAD-7** — Generalized Anxiety Disorder-7
- HAM-D** — Hamilton Rating Scale for Depression
- HAM-D-17** — Hamilton Depression Rating Scale – 17 items
- HPA** — Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
- IC** — Intervalo de confiança
- IRR** — Incidence Rate Ratio
- IRSN** — Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina
- ISRS** — Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
- MADRS** — Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
- MDMA** — 3,4-metilenodioximetanfetamina
- MGH-ATRQ** — Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire
- MINI** — Mini-International Neuropsychiatric Interview
- NICE** — National Institute for Health and Care Excellence

**PDM** — Perturbação depressiva major

**PRISMA** — Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

**PTSD** — Perturbação de stress pós-traumático

**QIDS** — Quick Inventory of Depressive Symptoms

**QIDS-SR-16** — Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report, 16 items

**RCT** — Randomized Controlled Trial

**rTMS** — Estimulação magnética transcraniana repetitiva

**SDS** — Sheehan Disability Scale

**SE** — Standard Error

**TCC** — Terapia cognitivo-comportamental

**VA/DoD** — Veterans Affairs / Department of Defense

**VNS** — Vagus Nerve Stimulation

**WHO** — World Health Organization

**WSAS** — Work and Social Adjustment Scale

**YLDs** — Years Lived with Disability

## ÍNDICE

|                                                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------|------|
| AGRADECIMENTOS .....                                                  | i    |
| RESUMO.....                                                           | ii   |
| ABSTRACT.....                                                         | iv   |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....                                            | vi   |
| ÍNDICE.....                                                           | viii |
| INTRODUÇÃO.....                                                       | 1    |
| Perturbação depressiva major.....                                     | 1    |
| Perturbação depressiva resistente ao tratamento.....                  | 2    |
| Tratamento da perturbação depressiva major.....                       | 4    |
| Utilização da psilocibina na depressão resistente ao tratamento ..... | 6    |
| METODOLOGIA.....                                                      | 7    |
| Métodos.....                                                          | 7    |
| Critérios de Elegibilidade.....                                       | 8    |
| Fontes de informação.....                                             | 8    |
| Processo de seleção de estudos.....                                   | 9    |
| Extração de dados.....                                                | 9    |
| RESULTADOS.....                                                       | 9    |
| Seleção de estudos.....                                               | 9    |
| Síntese de estudos.....                                               | 10   |
| DISCUSSÃO.....                                                        | 19   |
| CONCLUSÃO.....                                                        | 24   |
| APÊNDICE.....                                                         | 26   |
| BIBLIOGRAFIA .....                                                    | 30   |

## INTRODUÇÃO

### **Perturbação Depressiva major**

O diagnóstico da PDM segundo os critérios estabelecidos pelo Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition (DSM-5) requer a presença de um episódio depressivo major caracterizado por um conjunto de sintomas que persistem durante pelo menos duas semanas e representam uma alteração funcional significativa do doente. Devem estar presentes pelo menos cinco dos seguintes sintomas, incluindo obrigatoriamente humor deprimido ou perda de interesse ou prazer: humor deprimido, anedonia, alterações do peso ou apetite, alterações do sono, agitação ou lentificação psicomotora, fadiga, sentimentos de culpa ou inutilidade, diminuição da concentração e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio.<sup>1</sup> Segundo a ICD-10, o diagnóstico da PDM baseia-se na presença de humor deprimido, perda de interesse ou prazer e diminuição da energia, associados a défices de concentração, diminuição da autoestima e autoconfiança, sentimentos de culpa ou inutilidade, alterações do sono, do apetite e ideação suicida, com duração mínima de duas semanas e impacto funcional significativo. Nos episódios ligeiros, estão geralmente presentes dois ou três sintomas acima enunciados, sendo o indivíduo capaz de manter a maioria das atividades. Nos episódios moderados, estão presentes quatro ou mais sintomas, com dificuldade significativa em manter as atividades habituais. Nos episódios graves, os sintomas são marcados e intensos, frequentemente acompanhados por perda de autoestima, sentimentos de desvalorização ou culpa, ideação ou comportamentos suicidas e sintomas somáticos.<sup>2</sup>

Estima-se que cerca de 4% da população mundial apresente PDM, 5,7% dos adultos (4,6% nos homens e 6,9% nas mulheres) e 5,9% dos indivíduos com 70 ou mais anos, correspondendo a aproximadamente 332 milhões de pessoas. A doença é cerca de 1,5 vezes mais frequente no sexo feminino, afetando mais de 10% das mulheres durante a gravidez ou no período pós-parto. Em 2021, ocorreram cerca de 727 000 mortes por suicídio, sendo o suicídio a terceira principal causa de morte entre os 15 e os 29 anos. Devido ao seu elevado impacto e prevalência, a PDM constitui uma prioridade para os sistemas de saúde pública, sendo necessárias estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento eficazes.<sup>3</sup>

A fisiopatologia da PDM é complexa e multifatorial, envolvendo interações entre fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais. Foram identificadas alterações em vários sistemas de neurotransmissão cerebral, com maior ênfase da investigação nos sistemas monoaminérgicos, mas também em processos inflamatórios, alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e

alterações na neuroplasticidade cerebral como a redução da neurogênese no hipocampo e as alterações funcionais nas redes neuronais associadas à regulação emocional.<sup>4</sup>

A apresentação clínica da PDM é dinâmica, heterogênea, muitas vezes recorrente e pode variar entre indivíduos, alguns indivíduos apresentam predominantemente sintomas afetivos, como tristeza profunda e perda de interesse, enquanto outros manifestam queixas somáticas, como fadiga, dores inespecíficas ou alterações do sono.<sup>4</sup> Além dos sintomas emocionais, podem apresentar défices cognitivos como dificuldades de concentração, memória e de capacidade de decisão.<sup>5</sup> Estes sintomas podem persistir mesmo após melhoria do humor e impactam a funcionalidade do indivíduo.<sup>5</sup>

A PDM constitui uma das principais causas de incapacidade a nível global, o seu impacto vai para além do sofrimento individual, comprometendo de forma marcada o funcionamento social, ocupacional e a qualidade de vida, o que faz da PDM um dos principais desafios de saúde pública contemporâneos.<sup>6</sup>

### **Perturbação depressiva resistente ao tratamento**

Para o DSM-5 e a ICD-10 a DRT não constitui uma categoria diagnóstica formal ou uma entidade distinta, sendo este conceito utilizado na prática clínica para descrever a ausência de resposta adequada às intervenções terapêuticas durante um episódio de PDM. Apesar de amplamente utilizado na literatura científica, o conceito de DRT não possui uma definição universal completamente consensual.<sup>8</sup> A definição mais frequentemente utilizada que se baseia na ausência de resposta ou remissão clínica após pelo menos dois tratamentos com antidepressivos de classes diferentes em doses e duração adequados.<sup>7</sup> Os estudos apresentam variabilidade na definição quanto ao desfecho considerado e aos critérios de falência terapêutica o que contribui para a heterogeneidade na literatura.<sup>12</sup> Não existe uniformidade na definição de “tratamento adequado”, quanto à dose, duração, adesão terapêutica e confirmação diagnóstica, sendo variável também a exigência de utilização de antidepressivos de diferentes classes, influenciando as estimativas de prevalência e gravidade da DRT.<sup>7</sup> Fatores como a adesão ao tratamento, diagnóstico correto e a presença de comorbilidades devem ser tidas em consideração antes de classificar um episódio depressivo como resistente.<sup>9</sup>

Quanto à remissão da DRT, os dados do estudo STAR\*D mostraram que a taxa de remissão cumulativa após duas tentativas de tratamento foi de aproximadamente 50%, o que é equivalente dizer que cerca de metade dos doentes não atingiu remissão após duas tentativas sequenciais de

tratamento. A DRT associa-se também a maior persistência e recorrência da doença, sendo que no seguimento do STAR\*D, os doentes que necessitaram de um maior número de tentativas terapêuticas apresentaram taxas de recorrência entre 40% e 71%.<sup>10</sup>

Quanto ao impacto funcional e social, a DRT associa-se a um risco aproximadamente duas vezes superior de pensão de invalidez (aHR 2,07; IC 95% 1,83–2,35), a 1,72 vezes mais dias de incapacidade laboral (IRR 1,72; IC 95% 1,64–1,80).<sup>11</sup> Os custos totais do tratamento da DRT são cerca de 1,9 vezes superiores em comparação com não DRT.<sup>12</sup> Num estudo populacional de base nacional realizado na Suécia, os episódios de DRT apresentaram o dobro da utilização de cuidados ambulatoriais, três vezes mais dias de internamento e 23% maior mortalidade global do que os episódios de depressão major sem DRT, reforçando o seu impacto clínico e social acrescido.<sup>13</sup>

Estima-se que entre 20% e 30% dos doentes com PDM desenvolvam formas resistentes ao tratamento ao longo da evolução da doença.<sup>14</sup> A nível global, a depressão é responsável por aproximadamente 49 milhões de anos vividos com incapacidade (YLDs), correspondendo a cerca de 6% do total de YLDs, e contribuindo para aproximadamente 2% a 3% dos DALYs (Disability-Adjusted Life Years) globais, sendo uma das principais causas de incapacidade mundial.<sup>15</sup> Adicionalmente, a DRT está associada a um risco significativamente aumentado de suicídio, estimado em aproximadamente 2 a 4 vezes superior relativamente a doentes com depressão não resistente.<sup>16</sup> A DRT associa-se a uma maior utilização de recursos de saúde, com aumento de consultas, internamentos e medicação, resultando em custos totais cerca de 1,5 a 2 vezes superiores em comparação com a depressão não resistente, refletindo um impacto económico substancial para os sistemas de saúde.<sup>12</sup>

Fatores clínicos, biológicos e sociais têm sido consistentemente associados ao desenvolvimento de DRT.<sup>7</sup> Entre os fatores clínicos mais relevantes destacam-se o início precoce da doença, particularmente antes dos 25 anos, associado a maior risco de curso crónico e resistência terapêutica, bem como a presença de episódios depressivos recorrentes, sendo que indivíduos com três ou mais episódios apresentam risco significativamente superior de recorrência.<sup>17</sup> A presença de sintomas psicóticos e de comorbilidades psiquiátricas, nomeadamente perturbações de ansiedade, abuso de substâncias e perturbações da personalidade, assim como comorbilidades médicas crónicas como diabetes mellitus, doença cardiovascular e obesidade, também se associam a pior resposta terapêutica e maior probabilidade de DRT.<sup>7</sup>

Do ponto de vista biológico, embora a DRT não constitua uma entidade fisiopatológica distinta da PDM, tem sido associada a alterações mais pronunciadas em vários sistemas, incluindo

disfunção persistente dos sistemas de neurotransmissão, com envolvimento adicional de vias glutamatérgicas para além das monoaminérgicas, hiperatividade sustentada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumento dos marcadores inflamatórios (como as citocinas pró-inflamatórias) e alterações mais marcadas na neuroplasticidade, incluindo redução dos níveis de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor).<sup>18</sup>

A DRT está associada a um pior prognóstico clínico, caracterizado por maior persistência sintomática, menor probabilidade de remissão e maior risco de recorrência. Alguns estudos observacionais europeus, indicam que 16,7% dos doentes atingem remissão após 6 meses de tratamento, enquanto cerca de 73,5% não apresentam resposta clínica significativa. Adicionalmente, mesmo nos doentes que atingem a remissão, a estabilidade clínica é limitada, verificando-se que cerca de 33,3% perdem o estado de remissão ao fim de 12 meses.<sup>19</sup>

### **Tratamento da perturbação depressiva major**

O tratamento da PDM assenta numa abordagem multidisciplinar, integrando intervenções psicoterapêuticas, farmacológicas e de neuromodulação. A escolha da estratégia terapêutica depende de características clínicas do episódio depressivo, presença de comorbilidades, história prévia de resposta ao tratamento e preferências do doente.<sup>20</sup>

As orientações internacionais de tratamento da PDM, como a APA (American Psychiatric Association) destacam a importância de um plano terapêutico estruturado, do seguimento clínico contínuo, tolerabilidade e da adesão ao tratamento. A intervenção precoce e adequada pode contribuir para reduzir de forma significativa o risco de recorrência e melhorar o prognóstico dos doentes.<sup>21</sup> O tratamento segundo as orientações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), centra-se inicialmente na obtenção de resposta clínica e remissão sintomática através de intervenções farmacológicas, psicológicas ou combinadas, seguidas de um período de continuidade terapêutica com o objetivo de sustentar essa remissão.<sup>22</sup> As guidelines recomendam que, após a remissão, o tratamento antidepressivo seja mantido durante pelo menos 6 meses, de forma a reduzir o risco de recaída. Em doentes com maior risco de recorrência, nomeadamente aqueles com episódios depressivos prévios múltiplos, sintomas residuais persistentes ou comorbilidades, recomenda-se a manutenção do tratamento por períodos mais prolongados, podendo este estender-se por pelo menos 2 anos, com reavaliação periódica.<sup>22</sup>

A escolha do tratamento deve considerar a gravidade sintomatológica, segundo as guidelines do NICE, nos casos de depressão menos grave devem ser privilegiadas inicialmente

intervenções psicológicas.<sup>22</sup> Diversas estratégias de psicoterapia demonstraram eficácia no tratamento da depressão, particularmente nos casos ligeiros a moderados. Entre as mais estudadas destacam-se a terapia cognitivo-comportamental (TCC), a terapia interpessoal e a terapia baseada na resolução de problemas. Nos casos mais graves, podem ser instituídos antidepressivos, isoladamente ou em combinação com intervenção psicológica, devendo a decisão terapêutica ser individualizada e partilhada com o doente.<sup>23</sup>

Os antidepressivos constituem um dos pilares fulcrais do tratamento da PDM. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são considerados o tratamento de primeira linha devido ao seu perfil de eficácia e tolerância favoráveis. Entre as classes mais utilizadas encontram-se os ISRS, os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), os antidepressivos tricíclicos e os moduladores serotoninérgicos atípicos. A escolha do antidepressivo deve ser individualizada e baseada em fatores como o perfil de efeitos adversos, comorbilidades, interações medicamentosas e a resposta prévia a terapêuticas semelhantes.<sup>21</sup>

As guidelines internacionais, nomeadamente as NICE e CANMAT recomendam, nestes casos, a reavaliação sistemática da resposta, tolerabilidade, adesão e preferências do doente, podendo ser consideradas estratégias como otimização posológica, mudança para outro antidepressivo, associação de psicoterapia ou estratégia de potenciação farmacológica como a adição de um fármaco que não é um antidepressivo clássico, de acordo com o grau de resposta clínica e o perfil individual.<sup>22,24</sup>

A eletroconvulsivoterapia (ECT) é uma intervenção de neuromodulação eficaz no tratamento da PDM, particularmente em contextos de maior gravidade clínica ou refratariedade ao tratamento. De acordo com as guidelines do Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD), a ECT deve ser considerada em situações clínicas específicas, incluindo catatonia, depressão com características psicóticas e suicidabilidade grave, bem como quando é necessária uma resposta terapêutica rápida. Adicionalmente, pode ser indicada em doentes com história prévia de boa resposta à ECT ou com resposta insuficiente ou intolerância a múltiplas estratégias farmacológicas. As guidelines referem ainda que a ECT pode constituir a opção mais segura em determinados doentes com comorbilidades médicas que limitam o uso de farmacoterapia, nomeadamente em situações como doença cardiovascular instável, insuficiência hepática ou renal grave, polimedicação com elevado risco de interações farmacológicas ou intolerância significativa aos efeitos adversos dos antidepressivos.<sup>25</sup>

Outras técnicas de neuromodulação incluem a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS), atualmente considerada uma opção terapêutica estabelecida na DRT, com evidência consistente de eficácia e segurança. Em contraste, a estimulação do nervo vago (VNS) constitui uma abordagem invasiva e ainda experimental neste contexto, sendo reservada para doentes com formas muito resistentes da doença após múltiplas falências terapêuticas. Trata-se de uma técnica implantável que atua através da modulação de circuitos neurobiológicos envolvidos na regulação do humor, contudo a sua utilização permanece limitada e não amplamente integrada nas recomendações de primeira linha das guidelines internacionais, sendo considerada uma estratégia emergente no tratamento da DRT.<sup>7,26</sup>

Nos últimos anos, tem-se assistido ao desenvolvimento de intervenções terapêuticas inovadoras na PDM, particularmente no contexto da DRT. Entre estas, destacam-se os moduladores do sistema glutamatérgico, nomeadamente a cetamina intravenosa e o escetamina intranasal.<sup>28</sup> Paralelamente, têm emergido terapias baseadas em psicadélicos, como a psilocibina e o 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), utilizadas em contexto psicoterapêutico controlado, com resultados promissores.<sup>27</sup> No campo da neuromodulação, além das técnicas já estabelecidas, têm sido investigadas abordagens como a estimulação cerebral profunda (DBS) e a estimulação do nervo vago (VNS).<sup>14</sup> Estas estratégias refletem uma mudança de paradigma no tratamento da depressão, centrada em novos alvos neurobiológicos, e sustentam a crescente investigação em terapias inovadoras.

### **Utilização da Psilocibina na Depressão Resistente ao Tratamento**

Nos últimos anos, tem-se observado um crescente interesse científico no potencial terapêutico de substâncias psicadélicas clássicas, particularmente a psilocibina, no tratamento de perturbações psiquiátricas. A psilocibina é um alcalóide triptamínico presente em cogumelos do género *Psilocybe* e tem sido investigada no tratamento da DRT e de outras perturbações psiquiátricas.<sup>29</sup>

O crescente interesse científico nesta substância insere-se num contexto histórico mais amplo, uma vez que compostos psicadélicos têm sido utilizados desde há séculos em contextos rituais e terapêuticos por diversas culturas. A sua investigação no âmbito da medicina ocidental intensificou-se a partir de meados do século XX, com estudos iniciais sobre os seus potenciais efeitos terapêuticos em perturbações psiquiátricas. Após um período de interrupção da investigação devido a restrições legais, verificou-se, nas últimas décadas, um ressurgimento do interesse científico nesta

área, impulsionado por ensaios clínicos recentes que demonstraram melhoria significativa da sintomatologia depressiva após administração controlada destas substâncias.<sup>30</sup>

A psilocibina é rapidamente metabolizada pelo organismo em psilocina, que atua como agonista parcial dos recetores da serotonina, particularmente dos recetores 5-HT2A. Estes recetores estão presentes em elevada quantidade em regiões cerebrais corticais associadas à regulação do humor, cognição e processamento emocional.<sup>31</sup>

A ativação dos recetores 5-HT2A promove alterações na transmissão glutamatérgica e modulação da atividade cortical, resultando em modificações na conectividade funcional entre diferentes redes neuronais. Alguns estudos de neuroimagem têm demonstrado que a psilocibina reduz a atividade e a integridade funcional da default mode network (DMN), uma rede associada a processos autorreferenciais e ruminação, frequentemente hiperativa na depressão.<sup>19</sup> Paralelamente, observa-se um aumento da conectividade global e da comunicação entre redes cerebrais previamente segregadas, fenómeno que tem sido interpretado à luz do modelo tripartido proposto por Carhart-Harris et al, envolvendo a interação entre a DMN, a rede de saliência e as redes executivas. Estas alterações traduzem uma maior “entropia” ou flexibilidade dos estados cerebrais, permitindo uma reorganização dos padrões rígidos de conectividade associados à depressão. Este mecanismo poderá contribuir para a redução da ruminação e para a melhoria da flexibilidade cognitiva, sustentando os efeitos terapêuticos observados com a psilocibina.<sup>48</sup> A psilocibina parece reduzir a hiperatividade e promover a reorganização funcional destas redes, contribuindo para a melhoria dos sintomas.<sup>32</sup>

Diversos estudos recentes têm investigado a eficácia da psilocibina no tratamento da depressão, alguns demonstraram que a administração de psilocibina, associada a suporte psicoterapêutico, pode resultar em reduções significativas da sintomatologia depressiva.<sup>30</sup> Outros estudos em doentes com DRT demonstraram que uma ou duas administrações de psilocibina podem levar a melhoria clínica sustentada. Estes resultados sugerem que a psilocibina poderá ser uma alternativa terapêutica relevante em casos onde o tratamento convencional apresenta eficácia limitada.<sup>33</sup>

## **METODOLOGIA**

### **Métodos**

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações mais recentes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

### **Critérios de elegibilidade**

O objetivo desta revisão é avaliar criticamente a evidência científica disponível relativamente à eficácia e segurança da administração de psilocibina em dose única no tratamento da depressão resistente ao tratamento.

Foram considerados elegíveis estudos que investigassem os efeitos terapêuticos da psilocibina administrada em dose única em doentes diagnosticados com DRT. Para efeitos desta revisão, a DRT foi definida como a ausência de resposta clínica após o tratamento com pelo menos dois antidepressivos distintos, administrados em doses terapêuticas e durante um período considerado adequado. Foram incluídos estudos realizados em indivíduos adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, que avaliassem resultados relacionados com a eficácia terapêutica, nomeadamente redução de sintomas depressivos, melhoria da ansiedade, qualidade de vida ou funcionamento psicossocial, bem como resultados relacionados com a segurança, incluindo efeitos adversos, tolerabilidade e adesão ao tratamento.

Foram considerados para inclusão ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos abertos, análises post hoc e estudos observacionais publicados entre os anos 2000 e 2025. Apenas estudos publicados em língua inglesa ou portuguesa foram incluídos.

Foram excluídos estudos que utilizassem múltiplas administrações de psilocibina, estudos que combinassem psilocibina com outros psicadélicos, revisões sistemáticas, meta-análises, editoriais, cartas ao editor, capítulos de livros e resumos de conferências, bem como estudos realizados em populações pediátricas ou modelos animais.

### **Fontes de informação**

A pesquisa bibliográfica foi realizada em três bases de dados eletrónicas: PubMed (Medline), Scopus (Elsevier) e Web of Science (Clarivate Analytics). O acesso às bases de dados foi efetuado a 1 de outubro de 2025. Após a seleção inicial dos artigos, foi ainda realizada uma pesquisa manual nas listas de referências dos estudos incluídos com o objetivo de identificar trabalhos adicionais potencialmente relevantes que não tivessem sido capturados pela estratégia de pesquisa inicial.

A estratégia de pesquisa foi aplicada de forma semelhante nas três bases de dados, utilizando a seguinte combinação de termos: ("Psilocybin") AND ("Depression, Treatment-Resistant")

OR "Depressive Disorder") AND ("single dose"). Sempre que possível, foram aplicados filtros para restringir os resultados a estudos realizados em humanos, publicados entre 2000 e 2025 e redigidos em inglês ou português.

### **Processo de seleção dos estudos**

Os resultados obtidos nas diferentes bases de dados foram exportados para a plataforma Rayyan®, uma aplicação digital desenvolvida para apoiar revisões sistemáticas da literatura. Numa primeira etapa, procedeu-se à identificação e remoção de artigos duplicados. Posteriormente, os estudos restantes foram avaliados de forma independente pelo primeiro autor com base no título e no resumo. Os artigos considerados potencialmente elegíveis foram submetidos a leitura integral para confirmação do cumprimento dos critérios de inclusão definidos.

### **Extração de dados**

Foram descritos e resumidos os principais aspetos dos estudos incluídos. Na Tabela I, os artigos encontram-se sintetizados de acordo com as seguintes características: informações de publicação (primeiro autor e ano), características da amostra (número de participantes), desenho do estudo (tipo de estudo e duração do seguimento), esquema terapêutico utilizado (via de administração, dose, número de administrações e presença de suporte psicológico estruturado), outcomes avaliados (nomeadamente escalas de depressão, ansiedade, funcionamento e experiência psicadélica) e principais resultados. O processo de extração de dados foi efetuado por um único revisor.

## **RESULTADOS**

### **Seleção dos estudos**

De entre os 496 artigos obtidos através da pesquisa nas bases de dados, foram removidos 93 duplicados, dos quais resultaram 403 artigos, destes foram excluídos 357 artigos, 48 estudos por não avaliarem a ação da psilocibina na DRT, 29 por avaliarem a ação de outro psicadélico/intervenção, 25 eram estudos em animais e 255 eram revisões ou meta-análises. Destes resultaram 46 artigos, destes 38 foram excluídos por não avaliarem a depressão resistente e/ou administração de dose única de psilocibina. Resultando 8 artigos que foram incluídos na revisão.

## Síntese dos estudos

Em 2022, Goodwin et al. conduziram um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, randomizado, duplamente cego, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de uma dose única de psilocibina no tratamento de episódios de DRT. O objetivo do estudo foi determinar a dose terapêutica mais eficaz de uma formulação sintética de psilocibina, administrada em associação com suporte psicológico, avaliando o impacto da intervenção na redução dos sintomas depressivos e na ocorrência de efeitos adversos associados à sua administração.<sup>34</sup>

O estudo incluiu um total de 233 participantes, com idade  $\geq 18$  anos, com diagnóstico de perturbação depressiva major sem características psicóticas, através da Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI). Os participantes apresentavam um episódio depressivo atual resistente ao tratamento, definido como ausência de resposta a 2 ou 4 tentativas adequadas de tratamento antidepressivo, em termos de dose e duração, conforme determinado pelo Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire (MGH-ATRQ).<sup>34</sup>

Este estudo foi realizado em 22 centros distribuídos por 10 países da Europa e da América do Norte, entre março de 2019 e setembro de 2021. Os participantes foram randomizados numa proporção de 1:1:1 para três grupos de intervenção distintos: 79 participantes receberam 25 mg de psilocibina, 75 receberam 10 mg e 79 receberam 1 mg, utilizado como dose de controlo. A administração da substância ocorreu numa única sessão com duração aproximada de 6 a 8 horas, em ambiente terapêutico supervisionado. Após a administração da psilocibina, os participantes foram acompanhados durante 12 semanas.<sup>34</sup>

O outcome primário consistiu na alteração da gravidade dos sintomas depressivos desde o momento basal até à terceira semana após a intervenção, avaliada através da Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Entre os outcomes secundários, foram avaliadas a taxa de resposta ao tratamento (definida como redução  $\geq 50\%$  da pontuação MADRS), a remissão clínica (pontuação MADRS  $\leq 10$ ) e a manutenção da resposta terapêutica ao longo de 12 semanas de seguimento.<sup>34</sup>

Relativamente ao outcome primário, observou-se uma redução média da pontuação MADRS de -12,0 pontos no grupo que recebeu 25 mg de psilocibina, comparativamente com -7,9 no grupo de 10 mg e -5,4 no grupo controlo de 1 mg. A diferença entre o grupo de 25 mg e o grupo controlo foi estatisticamente significativa (diferença média -6,6; IC 95%: -10,2 a -2,9;  $p < 0,001$ ), enquanto a diferença entre o grupo de 10 mg e o grupo controlo não atingiu significância estatística ( $p = 0,18$ ).<sup>34</sup>

Quanto aos outcomes secundários, verificou-se uma taxa de resposta ao tratamento de 37% (n=29) no grupo de 25 mg, comparativamente com 19% (n=14) no grupo de 10 mg e 18% (n=14) no grupo controlo. A remissão clínica ocorreu em 29% (n=23) dos participantes no grupo de 25 mg, em comparação com 9% (n=7) no grupo de 10 mg e 8% (n=6) no grupo controlo. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre grupos na manutenção da resposta terapêutica às 12 semanas, sugerindo que o efeito antidepressivo pode diminuir ao longo do tempo em parte dos participantes.<sup>34</sup>

Quanto à segurança da intervenção, surgiram efeitos adversos no dia da administração em 84% (n=66) dos participantes do grupo de 25 mg, 75% (n=56) do grupo de 10 mg e 72% (n=57) do grupo de 1 mg, sendo os mais frequentes cefaleias (24%), náuseas (n=22%), tonturas (6%) e fadiga (6%). Do 2º dia à 3ª semana de seguimento alguns participantes apresentaram ideação suicida (n=4) ou comportamento autolesivos (n=3), enquanto da 3ª semana à 12ª semana 4 participantes apresentaram ideação suicida e 2 comportamentos autolesivos.<sup>34</sup>

Em 2024, Marwood et al. conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o impacto da descontinuação de antidepressivos antes do tratamento com psilocibina em doentes com DRT, procurando determinar se a interrupção prévia da medicação antidepressiva poderia influenciar a gravidade dos sintomas depressivos antes da intervenção, a intensidade da experiência psicadélica ou a eficácia antidepressiva da psilocibina. Este estudo corresponde a uma análise post hoc baseada nos dados do ensaio clínico randomizado previamente descrito por Goodwin et al. (2022), utilizando a mesma coorte de participantes (n=233).<sup>35</sup>

Corresponde a uma análise exploratória de um ensaio clínico internacional de fase II, multicêntrico, randomizado, duplamente cego e de grupos paralelos, no qual os participantes receberam uma dose única de psilocibina sintética nas doses de 25 mg, 10 mg ou 1 mg, administrada em ambiente controlado e com suporte psicológico. A eficácia terapêutica foi avaliada através de várias escalas clínicas ao longo do seguimento, incluindo medidas de gravidade da depressão, ideação suicida e intensidade da experiência psicadélica.<sup>35</sup>

No total, 156 participantes (67%) descontinuaram pelo menos um antidepressivo durante o período de rastreio, enquanto 77 participantes (33%) entraram no estudo já sem medicação antidepressiva.<sup>35</sup>

O outcome principal foi a alteração na gravidade dos sintomas depressivos, avaliada através da MADRS entre o momento basal e três semanas após a administração da psilocibina, correspondendo ao endpoint primário do ensaio clínico. Para explorar possíveis efeitos da

interrupção de antidepressivos antes do tratamento, os autores compararam os resultados entre participantes que descontinuaram antidepressivos durante o período de rastreio e aqueles que entraram no estudo já sem medicação antidepressiva.<sup>35</sup>

Relativamente aos resultados, não se observou agravamento significativo da gravidade da depressão durante o período de descontinuação de antidepressivos, avaliado pela escala HAM-D entre a fase de rastreio e o momento basal. Os níveis de ideação suicida no momento basal foram semelhantes entre os participantes que interromperam antidepressivos e aqueles que não estavam medicados, sugerindo que a descontinuação supervisionada não aumentou o risco clínico antes da intervenção.<sup>35</sup>

No que respeita à eficácia terapêutica da psilocibina, a magnitude da melhoria dos sintomas depressivos medida pela MADRS às três semanas foi semelhante entre os participantes que interromperam antidepressivos e os que entraram no estudo sem medicação, independentemente da dose administrada. Os resultados indicaram que a descontinuação prévia de antidepressivos não comprometeu o efeito antidepressivo da psilocibina, particularmente na dose de 25 mg, que demonstrou os maiores efeitos terapêuticos.<sup>35</sup>

A intensidade da experiência psicadélica aguda, avaliada através da 5D-ASC, não diferiu significativamente entre os participantes que interromperam antidepressivos e aqueles que estavam previamente sem medicação, sugerindo que a descontinuação recente de antidepressivos não reduziu a intensidade da experiência psicadélica induzida pela psilocibina.<sup>35</sup>

Os autores concluíram que a interrupção supervisionada de antidepressivos antes da administração de psilocibina é viável e não parece reduzir nem a intensidade da experiência psicadélica nem a eficácia antidepressiva do tratamento em doentes com DRT.<sup>35</sup>

Em 2023, Goodwin et al. conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o impacto de uma dose única de psilocibina em outcomes reportados pelos doentes com DRT. Este estudo corresponde a uma análise exploratória de dados provenientes do ensaio clínico randomizado de fase II previamente descrito (Goodwin et al., 2022), utilizando a mesma coorte de 233 participantes.<sup>36</sup>

Os outcomes avaliados neste estudo foram exploratórios e centraram-se em medidas autorreportadas, incluindo depressão (QIDS-SR-16), ansiedade (GAD-7), afeto positivo e negativo (PANAS), funcionamento (SDS e WSAS), qualidade de vida (EQ-5D-3L, EQ-VAS) e função cognitiva (DSST), sendo analisada a alteração desde o baseline até à semana 3.<sup>36</sup>

Observou-se que a dose de 25 mg foi associada a melhorias superiores em todas as medidas avaliadas na semana 3, comparativamente ao grupo controlo de 1 mg. Em particular, verificou-se uma maior redução da depressão autorreportada (diferença -2,8 pontos na QIDS-SR-16; IC 95%: -4,6 a -0,9 pontos), bem como melhorias no afeto positivo (+6,2 pontos na PANAS; IC 95%: +3,5 a 8,8) e redução do afeto negativo (-3,2 pontos na PANAS; IC 95%: -5,6 a -0,8), que sugere um padrão consistente de benefício clínico em múltiplos domínios.<sup>36</sup>

Adicionalmente, a psilocibina 25 mg foi associada a melhorias na ansiedade (GAD-7: -1,8; IC 95%: -3,4 a -0,2), com redução significativa na incapacidade avaliada pela SDS (-6,5 pontos; IC 95%: -9,5 a -3,5) e melhoria no funcionamento psicossocial pela WSAS (-5,1 pontos; IC 95%: -8,4 a -1,8). Observou-se também redução no número de dias perdidos e improdutivos avaliados pela SDS (-1,2 dias; IC 95%: -2,0 a -0,5). Os efeitos na qualidade de vida e função cognitiva foram mais modestos, avaliados à 3ª semana pela escala EQ-5D-3L entre o grupo de 25 mg e o grupo de 1 mg foi de 0,06 (IC 95%: 0,03 a 0,15).<sup>36</sup>

Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos sinais vitais, exames laboratoriais ou ECG.<sup>36</sup>

Em 2025, Goodwin et al. conduziram um estudo com o objetivo de investigar a relação entre a intensidade da experiência psicadélica induzida pela psilocibina e a resposta terapêutica em doentes com DRT. O estudo procurou determinar se determinados componentes da experiência psicadélica estariam associados à melhoria sintomatológica depressiva após a administração de psilocibina. Este estudo corresponde a uma análise exploratória de dados provenientes do ensaio clínico internacional de fase II previamente descrito (Goodwin et al., 2022; 2023), utilizando a mesma coorte de participantes (n=233) distribuída pelos grupos de 25 mg, 10 mg e 1 mg de psilocibina. Os critérios de inclusão, exclusão e procedimentos metodológicos foram previamente detalhados. Os participantes foram acompanhados durante 12 semanas após a administração da psilocibina.<sup>37</sup>

O outcome clínico principal foi a alteração na gravidade dos sintomas depressivos, medida pela Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), avaliando-se a mudança entre o momento basal e a terceira semana após a administração da psilocibina. A intensidade da experiência psicadélica foi avaliada através da Five-Dimensional Altered States of Consciousness Scale (5D-ASC) e do Emotional Breakthrough Inventory (EBI).<sup>37</sup>

Relativamente aos resultados, verificou-se que a intensidade média da experiência psicadélica foi dependente da dose, sendo mais elevada com 25 mg. Observou-se uma grande

variabilidade interindividual e sobreposição entre grupos, em que 32,4% dos participantes que tinham scores baixos de Oceanic Boundlessness (<12,5 numa escala de 0–100) pertenciam aos grupos de 10 mg ou 25 mg, enquanto 33,3% dos participantes com scores elevados (>87,5) pertenciam ao grupo de 10 mg, sugerindo que a intensidade da experiência não depende exclusivamente da dose administrada.<sup>37</sup>

No que respeita à relação entre experiência psicadélica e resposta antidepressiva, observou-se uma correlação negativa moderada entre a redução da pontuação MADRS às 3 semanas e determinadas dimensões da experiência, nomeadamente “Oceanic Boundlessness” ( $r \approx -0,51$ ), “Visual Restructuralization” ( $r \approx -0,52$ ) e EBI ( $r \approx -0,64$  no grupo de 25 mg). Isto indica que maior intensidade destas experiências esteve associada a maior melhoria dos sintomas depressivos.<sup>37</sup>

Por outro lado, outras dimensões como “Anxious Ego Dissolution” e “Reduction of Vigilance” apresentaram correlações fracas ou inexistentes com o outcome clínico, sugerindo que nem todos os aspetos da experiência psicadélica contribuem igualmente para o efeito terapêutico.<sup>37</sup>

Em 2025, Goodwin et al. conduziram um estudo observacional de follow-up a longo prazo, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de uma dose única de psilocibina em doentes com depressão resistente ao tratamento ao longo de 52 semanas. Este estudo corresponde a uma extensão do ensaio clínico randomizado previamente descrito (Goodwin et al., 2022), incluindo participantes da mesma coorte inicial. O principal objetivo foi analisar a manutenção do efeito antidepressivo e a ocorrência de eventos adversos após a administração única da substância.<sup>38</sup>

Dos 233 participantes originalmente incluídos no ensaio, 66 integraram o follow-up, distribuídos pelos grupos de 25 mg (n=22), 10 mg (n=19) e 1 mg (n=17), além de um pequeno grupo adicional (n=8) proveniente de um estudo aberto com administração de 25 mg em associação com antidepressivos. Os participantes eram adultos com diagnóstico de DRT, definida pela ausência de resposta a pelo menos duas terapêuticas antidepressivas adequadas.<sup>38</sup>

O outcome primário consistiu no tempo até ocorrência de um evento depressivo, definido por critérios clínicos abrangentes, incluindo agravamento da sintomatologia (avaliada pela MADRS), necessidade de novo tratamento antidepressivo, hospitalização, ou aumento da ideação suicida. Entre os outcomes secundários, foi avaliada a segurança, nomeadamente a incidência e gravidade de eventos adversos.<sup>38</sup>

Relativamente à eficácia, observou-se que o grupo de 25 mg apresentou um tempo mediano mais prolongado até ocorrência de evento depressivo (92 dias; IC 95%: 49, 199), comparativamente ao grupo de 10 mg (83 dias; IC 95%: 39, 142) e ao grupo de 1 mg (62 dias; IC 95%: 28, não estimável).

Numa análise complementar que incluiu todos os participantes do estudo inicial que completaram o follow-up incluindo os drop-outs até ao momento em que saem do estudo a diferença foi mais acentuada 189 dias no grupo de 25 mg (IC 95%: 24, não estimável) vs 43 no grupo (IC 95%: 19, 142) de 10 mg e 21 dias (IC 95%: 3, 78) no grupo 1 mg, sugerindo maior durabilidade do efeito antidepressivo com a dose mais elevada.<sup>38</sup>

Adicionalmente, verificou-se que uma maior proporção de participantes do grupo de 1 mg iniciou novos tratamentos antidepressivos mais precocemente e com maior frequência (até 76,5%), comparativamente aos grupos de 10 mg e 25 mg, o que reforça a menor eficácia desta dose.<sup>38</sup>

Quanto à segurança, foram reportados eventos adversos em cerca de 46,6% dos participantes após a entrada no follow-up, sendo mais frequentes no grupo de 1 mg (76,5%; n=27) do que nos grupos de 25 mg (36,4%, n=8) e 10 mg (31,6%, n=6). Eventos adversos graves (ideação suicida com necessidade de hospitalização, mudança terapêutica associada a ideação suicida) foram raros (5,2%, n=3) e considerados não relacionados com o fármaco. Foram registados alguns casos de ideação suicida, incluindo um caso possivelmente relacionado com o tratamento, mas sem ocorrência de mortes ou eventos que levassem à suspensão do estudo.<sup>38</sup>

Em 2025, Aaronson et al. conduziram um ensaio clínico open-label com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de uma dose única de psilocibina em doentes com DRT grave. O objetivo do estudo foi analisar o impacto da administração de 25 mg de psilocibina, em associação com suporte psicoterapêutico estruturado, na redução dos sintomas depressivos e na sua evolução ao longo de 12 semanas, bem como avaliar outcomes secundários relacionados com ansiedade, qualidade de vida, funcionamento e segurança.<sup>33</sup>

O estudo incluiu 12 participantes adultos (18–65 anos) com diagnóstico de perturbação depressiva major, em episódio atual resistente ao tratamento, definido como ausência de resposta a pelo menos cinco intervenções terapêuticas adequadas durante o episódio atual. O diagnóstico foi confirmado segundo critérios DSM-5 e pela MINI. Foram excluídos indivíduos com história de psicose, perturbações da personalidade, perturbação por uso de substâncias ou ideação suicida ativa.<sup>33</sup>

A intervenção consistiu na administração de uma dose única de 25 mg de psilocibina sintética, em ambiente terapêutico supervisionado durante uma sessão de 8–9 horas. Antes da administração, os participantes realizaram sessões preparatórias e suspenderam medicação psicotrópica duas semanas antes do ensaio. Após a intervenção, foram realizadas sessões de

integração e acompanhamento clínico ao longo de 12 semanas, com avaliações em múltiplos momentos (1, 2, 3, 6, 9 e 12 semanas).<sup>33</sup>

O outcome primário consistiu na avaliação da alteração da gravidade dos sintomas depressivos desde o baseline até à terceira semana após a intervenção, avaliada pela MADRS. Entre os outcomes secundários incluíram-se a evolução da MADRS ao longo de 12 semanas, a taxa de resposta (redução  $\geq 50\%$  na pontuação da MADRS) e remissão (pontuação na MADRS  $\leq 10$ ), bem como medidas autorreportadas de depressão (QIDS-SR-16), ansiedade (GAD-7), qualidade de vida (QLES-Q-SF), funcionamento psicossocial (WSAS) e segurança.<sup>33</sup>

Relativamente ao outcome primário, verificou-se uma redução estatisticamente significativa da pontuação MADRS às 3 semanas (diferença média -15,8; IC 95%: -25,4 a -6,3;  $p=0,002$ ). Esta melhoria foi observada precocemente (-19,4 pontos na semana 1; IC 95%: -28,5 a -10,4;  $p=0,0002$ ), e manteve-se até às 12 semanas (-17,2 pontos; IC 95%: -25,2 a -9,1;  $p=0,0002$ ).<sup>22</sup> Quanto aos outcomes secundários, 66,7% dos participantes (8/12) atingiram resposta (redução  $\geq 50\%$  da pontuação MADRS) e 41,7% (5/12) remissão (MADRS  $\leq 10$ ) às 3 semanas. Já às 12 semanas, 58,3% dos participantes (7/12) mantinham resposta e 25% (3/12) remissão. Mais de 50% dos participantes mantiveram critérios de resposta em todos os momentos avaliados, com exceção da semana 9, em que apenas 33% (4/12) apresentaram resposta, todos eles correspondendo simultaneamente a casos de remissão.<sup>33</sup>

Verificou-se uma redução significativa dos sintomas depressivos autorreportados, medida pela Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report (QIDS-SR-16), com uma diminuição média de -8,4 pontos na semana 1 (IC 95%: -14,7 a -2,18;  $p=0,006$ ), -7,4 pontos na semana 3 (IC 95%: -14,7 a -0,13;  $p=0,045$ ) e -7,7 pontos às 12 semanas (IC 95%: -14,0 a -1,3;  $p=0,015$ ).<sup>33</sup>

No que respeita à qualidade de vida, avaliada pela Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form (QLES-Q-SF), observou-se uma melhoria significativa às 3 semanas, com um aumento médio de +10,9 pontos (IC 95%: 1,4 a 20,4;  $p=0,023$ ). Paralelamente, verificou-se uma melhoria do funcionamento psicossocial, avaliada pela Work and Social Adjustment Scale (WSAS), com uma redução média de -9,08 pontos às 3 semanas (IC 95%: -16,8 a -1,3;  $p=0,026$ ), indicando menor grau de incapacidade funcional.<sup>33</sup>

Relativamente à segurança, não foram registados eventos adversos graves durante o estudo. Os efeitos adversos mais frequentes foram cefaleias ligeiras no dia da administração e insónia de intensidade moderada nas semanas subsequentes. Um participante apresentou

agravamento transitório dos sintomas depressivos. Não se observaram alterações clínicas relevantes, embora o estudo destaque a necessidade de monitorização próxima, dada a vulnerabilidade desta população.<sup>33</sup>

Em 2025, Ellis et al. conduziram um estudo piloto open-label com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de uma dose única de psilocibina em veteranos militares dos Estados Unidos com DRT grave. Este estudo procurou evidências sobre o potencial terapêutico da psilocibina numa população particularmente vulnerável, caracterizada por elevada prevalência de depressão crónica e risco suicidário.<sup>39</sup>

O estudo incluiu 15 veteranos militares, com idades entre 18 e 65 anos, diagnosticados com DRT grave, definida como um episódio depressivo que não respondeu a pelo menos cinco tratamentos prévios ou com duração superior a dois anos. Os participantes apresentaram uma pontuação  $\geq 18$  na escala HAM-D. Foram excluídos participantes com história atual ou passada de perturbação psicótica, perturbação bipolar ou perturbação de personalidade, perturbação por uso de substâncias ativa, risco suicidário significativo, doença médica instável ou exposição recente à psilocibina. Os participantes que se encontravam a tomar antidepressivos ou outros fármacos serotoninérgicos interromperam o tratamento pelo menos cinco semividas antes da administração da psilocibina.<sup>39</sup>

Tratou-se de um ensaio clínico piloto aberto, sem grupo controlo, foi administrada uma dose única de 25 mg de psilocibina sintética administrada num ambiente supervisionado, com suporte psicológico. Antes da administração, os participantes realizaram sessões preparatórias com terapeutas treinados, e após a experiência psicadélica participaram em sessões de integração psicológica, destinadas a ajudar na interpretação e integração da experiência psicadélica. A sessão de administração teve duração aproximada de 6 a 8 horas, sendo monitorizada continuamente por dois terapeutas. Os participantes foram acompanhados durante 12 semanas após a intervenção.<sup>39</sup>

O outcome primário foi a alteração na gravidade da depressão, medida através da MADRS entre o momento basal e a terceira semana após a administração da psilocibina. A resposta ao tratamento foi definida como redução  $\geq 50\%$  na pontuação MADRS, enquanto a remissão foi definida como pontuação MADRS  $\leq 10$ . Como outcomes secundários foram avaliadas alterações na gravidade autorreportada de depressão, avaliadas através da QIDS, e no funcionamento e incapacidade psicossocial, avaliados pela SDS. A intensidade da experiência psicadélica foi avaliada pela 5D-ASC.<sup>39</sup>

Quanto ao outcome primário, observou-se uma redução significativa na pontuação MADRS entre o basal e a semana 3, com uma diminuição média de 23 pontos (IC 95%: -28,96 a -17,03;  $p < 0,001$ ). Na terceira semana, 60% ( $n=9$ ) dos participantes atingiram critérios de resposta ao tratamento e 53% ( $n=8$ ) atingiram remissão. No seguimento de 12 semanas, 47% ( $n=7$ ) mantinham resposta terapêutica e 40% ( $n=6$ ) permaneciam em remissão, sugerindo uma durabilidade moderada do efeito antidepressivo da psilocibina após uma única administração.<sup>39</sup>

Nos outcomes secundários, observou-se também uma redução significativa nos sintomas depressivos autorreportados, com uma diminuição média de 12,1 pontos na escala QIDS entre o basal e a semana 3 ( $p < 0,001$ ). Foram observadas melhorias significativas no funcionamento psicossocial, avaliadas pela Sheehan Disability Scale (SDS), com uma redução média de 7,38 pontos na semana 3 e um efeito global significativo ao longo do tempo ( $F(3,26)=13,65$ ;  $p < 0,0001$ ).<sup>39</sup>

No que respeita aos outcomes exploratórios, não se demonstrou uma correlação significativa entre a intensidade da experiência psicadélica (5D-ASC) e a magnitude da melhoria dos sintomas depressivos, sugerindo que a intensidade subjetiva da experiência psicadélica pode não ser um determinante direto da resposta antidepressiva.<sup>39</sup>

Relativamente à segurança, não foram observados eventos adversos graves relacionados com o tratamento. Os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia ligeira a moderada, náuseas e desconforto gastrointestinal transitório durante a sessão, episódios breves de desconforto psicológico durante ou imediatamente após a administração. Não se verificou aumento da ideação suicida durante o seguimento.<sup>39</sup>

Em 2025, Ellis et al. conduziram um estudo com o objetivo de avaliar os resultados a longo prazo da administração de uma dose única de psilocibina em veteranos militares dos Estados Unidos com DRT severa, analisando particularmente a durabilidade dos efeitos antidepressivos até 12 meses após a intervenção. Este estudo surge como extensão de seguimento do ensaio piloto open label previamente descrito, incluindo os mesmos participantes da mesma coorte inicial.<sup>40</sup>

Após a intervenção, os participantes foram acompanhados durante 12 semanas e posteriormente até 12 meses para avaliação dos efeitos a longo prazo. Dos 15 participantes iniciais, 10 completaram o seguimento de 12 meses.<sup>40</sup>

O outcome principal foi a alteração na gravidade dos sintomas depressivos, avaliada através da MADRS entre o momento basal e os diferentes momentos de seguimento até 12 meses após a administração da psilocibina. A resposta ao tratamento foi definida como redução  $\geq 50\%$  na pontuação MADRS, enquanto a remissão foi definida como pontuação MADRS  $\leq 10$ . Outcomes

secundários incluíram alterações na gravidade da depressão autorreportada, medida pela QIDS, e alterações na incapacidade funcional, avaliadas através da SDS.<sup>40</sup>

Relativamente aos resultados do outcome principal, observou-se uma redução significativa das pontuações MADRS em comparação com o valor basal em todos os momentos de avaliação ao longo dos 12 meses ( $F(5,36)=15,67$ ;  $p<0,0001$ ). Aos 6 meses após a intervenção, 80% dos participantes ( $n=8$ ) atingiram critérios de resposta ao tratamento e 50% ( $n=5$ ) atingiram remissão. Aos 12 meses, 40% dos participantes ( $n=4$ ) mantinham resposta clínica e 30% ( $n=3$ ) permaneciam em remissão. Aos 12 meses, as pontuações MADRS permaneceram significativamente inferiores às observadas no momento basal, com uma redução média de  $-16,71$  pontos ( $SE=3,75$ ;  $p\leq 0,001$ ), correspondendo a uma diminuição relativa de 54,23% ( $SE=9,46\%$ ) face ao valor inicial.<sup>40</sup>

Nos outcomes secundários, observaram-se também reduções significativas nos sintomas depressivos autorreportados medidos pela escala QIDS, com diminuição significativa das pontuações em todos os momentos de seguimento até 12 meses. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas quando ao funcionamento psicossocial avaliado pela escala SDS.<sup>40</sup> Não foram registados efeitos adversos graves relacionados com a administração de psilocibina. Os efeitos adversos observados foram sobretudo ligeiros a moderados, incluindo cefaleia transitória, náuseas, desconforto gastrointestinal e episódios breves de desconforto psicológico durante a sessão psicadélica. Não foi observado aumento significativo da ideação suicida ao longo do período de seguimento.<sup>40</sup>

## DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática teve como objetivo analisar criticamente a evidência disponível sobre a eficácia e segurança da administração de dose única de psilocibina no tratamento da DRT. Globalmente os estudos incluídos sugerem que a psilocibina, particularmente na dose de 25 mg, está associada a uma redução clinicamente significativa dos sintomas depressivos. Alguns estudos sugerem efeitos benéficos na ansiedade, funcionamento psicossocial e qualidade de vida. Importa salientar a existência de heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos. Embora todos incidam sobre a administração de uma dose única de psilocibina, verificam-se diferenças importantes no desenho dos estudos, na gravidade clínica, nos critérios de definição de DRT, no uso ou suspensão prévia de antidepressivos, na duração do seguimento e nos outcomes avaliados. Alguns estudos correspondem a ensaios clínicos randomizados e duplamente cegos, enquanto outros apresentam desenho open-label e ausência de grupo controlo, o que limita a robustez da

evidência. A existência de amostras pequenas, reduz a generalização dos resultados e dificulta a comparação direta entre investigações.

A evidência incluída nesta revisão sugere de forma consistente que a psilocibina pode induzir um efeito antidepressivo rápido, com benefício mais evidente nas primeiras 1 a 3 semanas após a administração, sobretudo com a dose de 25 mg. O ensaio de 2022 de Goodwin et al. assume particular relevância por corresponder ao maior estudo randomizado em DRT, demonstrando superioridade da dose de 25 mg face à dose de controlo de 1 mg no endpoint primário às 3 semanas, ao passo que a dose de 10 mg não demonstrou benefício estatisticamente significativo.

Em conjunto com as análises secundárias derivadas deste mesmo ensaio (Goodwin et al., 2023; Marwood et al.; Goodwin et al., 2025), estes resultados apontam para um padrão coerente: a dose de 25 mg associa-se a maior redução da sintomatologia depressiva, bem como a melhorias em medidas autorreportadas de depressão, ansiedade, afeto e funcionamento. Esta convergência reforça a plausibilidade de um efeito antidepressivo robusto. No entanto, a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre grupos às 12 semanas sugere que o principal valor terapêutico da psilocibina poderá residir na rapidez de ação, sendo a durabilidade do efeito após administração única limitada em parte dos doentes.

Um ensaio clínico randomizado recente de fase 2b, triplo-cego e controlado com placebo, mostra uma perspetiva mais cautelosa relativamente à magnitude do efeito antidepressivo da psilocibina. Neste estudo, embora a psilocibina na dose de 25 mg tenha demonstrado reduções clinicamente relevantes nos sintomas depressivos em outcomes secundários, não se verificou superioridade estatisticamente significativa face ao placebo no endpoint primário às 6 semanas. Esta diferença entre outcomes primários e secundários levanta questões metodológicas relevantes, nomeadamente quanto ao poder estatístico, à escolha de endpoints e à sensibilidade das medidas utilizadas.<sup>49</sup>

Por outro lado, o estudo confirma um padrão já observado noutros estudos, um efeito antidepressivo mais pronunciado nas primeiras semanas após a administração, seguido de atenuação ao longo do tempo. Importa ainda salientar que, apesar de globalmente bem tolerada, a psilocibina esteve associada a efeitos laterais agudos (pseudohalucinações, sinestesia, parestesias/disestesias, alterações do pensamento, sensação de realidade alterada), e ainda alguns casos de ideação suicida, reforçando a necessidade de monitorização clínica rigorosa. Em conjunto, estes resultados contribuem para uma interpretação mais equilibrada da evidência disponível, sugerindo que, embora promissora, a eficácia da psilocibina em DRT permanece ainda inconclusiva

quando avaliada através de endpoints primários robustos em ensaios clínicos de maior rigor metodológico.<sup>49</sup>

Os estudos open-label, nomeadamente os de Aaronson et al. (2025) e Ellis et al. (2025), sugerem igualmente benefícios clínicos relevantes, incluindo em populações com DRT grave. Nestes estudos observaram-se taxas elevadas de resposta e remissão nas primeiras semanas, com manutenção parcial do efeito até às 12 semanas e, em alguns casos, até aos 12 meses. Contudo, estes resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que derivam de amostras pequenas, sem grupo controlo, e estão sujeitos a viés de expectativa e regressão à média.

Importa salientar que uma parte significativa da evidência disponível não corresponde a estudos independentes. Várias publicações incluídas correspondem a análises secundárias, post hoc ou extensões do ensaio de 2022 de Goodwin et al., utilizando a mesma coorte de participantes. De igual modo, os estudos de Ellis et al. (2025) correspondem ao estudo piloto inicial e à sua extensão longitudinal. Assim, embora o número de artigos incluídos seja relevante, o número de intervenções independentes em populações distintas é consideravelmente menor, o que limita a robustez global da evidência.

Revisões sistemáticas recentes corroboram um efeito antidepressivo rápido e clinicamente relevante da psilocibina, embora sublinhem limitações metodológicas importantes, como o reduzido número de ensaios, pequenos tamanhos amostrais, dificuldades de cegamento e follow-up limitado.<sup>41,42</sup> A evidência dos ensaios clínicos randomizados demonstra reduções significativas dos sintomas depressivos nas primeiras semanas após administração, apesar da heterogeneidade dos resultados e da incerteza quanto à manutenção do efeito a longo prazo.<sup>41</sup> Embora a psilocibina apresente um perfil de segurança globalmente favorável em contexto controlado, os efeitos adversos agudos são frequentes e requerem monitorização adequada.<sup>42</sup> Em conjunto, estes dados sugerem que a psilocibina representa uma estratégia promissora no tratamento da DRT, particularmente pela sua rapidez de ação, ainda que a posição terapêutica definitiva dependa ainda de estudos independentes, com maior dimensão e avaliação mais robusta da durabilidade do efeito.<sup>41,42</sup>

Quanto ao suporte psicológico, todos os estudos incluídos recorreram a modelos estruturados de preparação, acompanhamento durante a sessão e integração psicológica subsequente, o que dificulta a distinção entre os efeitos específicos da substância e os efeitos do contexto terapêutico em que esta é administrada. Neste contexto, a evidência disponível não permite ainda dissociar de forma clara o efeito específico da psilocibina enquanto agente

farmacológico do impacto do enquadramento psicoterapêutico em que é administrada. Revisões recentes sublinham que esta limitação metodológica constitui um dos principais desafios na interpretação dos resultados, uma vez que fatores como o “set and setting”, a relação terapêutica e a experiência subjetiva do doente podem desempenhar um papel determinante na resposta clínica.<sup>41,43,44</sup> Assim, permanece por esclarecer em que medida os efeitos antidepressivos observados se devem à ação farmacológica direta da psilocibina, à experiência psicológica induzida ou à interação entre ambos. Um dos aspetos abordados nos estudos revistos prende-se com o possível papel da experiência psicadélica na resposta terapêutica. A análise exploratória de Goodwin et al. sugere que determinadas dimensões da experiência, como a “Oceanic Boundlessness” e o “emotional breakthrough”, poderão associar-se a maior redução da sintomatologia depressiva, embora estes resultados derivem de análises secundárias e não permitam estabelecer causalidade.<sup>37</sup>

Nem todos os estudos corroboram a existência de uma relação clara entre a intensidade da experiência psicadélica e a magnitude da resposta antidepressiva, como ilustram os estudos em veteranos militares incluídos nesta revisão.<sup>39</sup> A evidência proveniente de revisões recentes sugere que esta associação permanece inconsistente e metodologicamente difícil de interpretar.<sup>41,44</sup> Embora algumas análises apontem para uma possível relação entre determinadas dimensões da experiência subjetiva e maior melhoria clínica, revisões sistemáticas destacam que a heterogeneidade na avaliação da experiência psicadélica, bem como limitações como o reduzido tamanho amostral, dificuldade de cegamento e influência do contexto psicoterapêutico, impedem a demonstração de uma relação causal robusta. Assim, a divergência entre estudos poderá refletir não apenas diferenças entre amostras e contextos terapêuticos, mas também limitações intrínsecas da evidência disponível, permanecendo por esclarecer se a experiência psicadélica constitui um verdadeiro mediador terapêutico ou apenas um correlato do efeito farmacológico.<sup>41,44</sup>

Outro ponto explorado diz respeito ao impacto da descontinuação prévia de antidepressivos. O estudo de Marwood et al. é particularmente relevante neste contexto, uma vez que aborda uma questão metodológica e clínica recorrente nos ensaios com psicadélicos: a necessidade de suspender antidepressivos antes da administração de psilocibina.<sup>35</sup> Revisões recentes salientam que a maioria dos ensaios com psilocibina exige a suspensão prévia de antidepressivos serotoninérgicos, sobretudo por razões de segurança e para evitar potenciais efeitos confundidores nos outcomes clínicos e na experiência subjetiva. No entanto, essas mesmas revisões sublinham que existem poucos dados empíricos que permitam avaliar de forma robusta o

impacto da descontinuação prévia na eficácia antidepressiva ou na intensidade da experiência psicadélica.<sup>41,44</sup> Os achados de Marwood et al. sugerem que a interrupção supervisionada de antidepressivos não agravou significativamente a sintomatologia depressiva nem comprometeu a resposta à psilocibina, o que parece contrariar algumas das hipóteses previamente colocadas.<sup>35</sup> Ainda assim, as revisões recentes destacam que esta questão permanece em aberto, sendo necessário determinar se a suspensão, manutenção ou interrupção recente de antidepressivos influencia de forma relevante os resultados clínicos, devendo estes dados serem interpretados com cautela, constituindo um contributo relevante, mas não conclusivo, para um problema ainda insuficientemente estudado.<sup>41,44</sup>

Quando comparada com outras estratégias terapêuticas utilizadas na DRT, como a farmacoterapia combinada, a ECT ou rTMS, a psilocibina apresenta um perfil de efeitos adversos distinto. Ao contrário dos antidepressivos convencionais, que se associam frequentemente a efeitos adversos crónicos como disfunção sexual, aumento ponderal ou sintomas de descontinuação, a psilocibina caracteriza-se por efeitos adversos predominantemente agudos e transitórios. Comparativamente à ECT, que pode associar-se a efeitos cognitivos como défices mnésicos, a psilocibina não parece apresentar impacto neurocognitivo negativo persistente nos estudos disponíveis. No entanto, ensaios clínicos recentes reportaram a ocorrência de eventos adversos psiquiátricos, incluindo ideação suicida em período próximo da administração, ainda que raros e em populações de elevado risco basal. Estes achados reforçam a necessidade de monitorização clínica rigorosa e sugerem que o perfil de segurança da psilocibina, embora globalmente favorável, não está isento de riscos relevantes em contexto real.<sup>43, 46, 47</sup>

A análise dos estudos de seguimento a longo prazo sugere que os efeitos antidepressivos da psilocibina podem persistir durante vários meses, mas tendem a atenuar-se progressivamente ao longo do tempo. No estudo de seguimento de Ellis et al., observou-se manutenção de resposta e remissão em parte dos participantes aos 12 meses, embora com declínio gradual após os 6 a 9 meses. Estes achados são consistentes com revisões recentes, que apontam para um efeito antidepressivo relativamente duradouro após uma única administração, mas com evidência ainda limitada quanto à sua manutenção a longo prazo.<sup>41,44</sup>

De forma semelhante a outras abordagens na DRT, como a farmacoterapia convencional ou a rTMS, a resposta terapêutica tende a diminuir ao longo do tempo na ausência de estratégias de manutenção, sendo frequentemente necessária reintervenção para sustentar o benefício clínico. Assim, embora a psilocibina se destaque pela rapidez de ação, o padrão de perda progressiva de

eficácia parece, em termos gerais, comparável ao observado noutras intervenções antidepressivas.<sup>44</sup>

No que respeita aos custos de tratamento e impacto económico, esta é uma dimensão ainda pouco explorada nos estudos incluídos, que raramente incorporam análises económicas formais. No entanto, a natureza do tratamento, que envolve preparação psicológica, administração supervisionada prolongada (6–8 horas) e sessões de integração sugere custos iniciais elevados e necessidade significativa de recursos humanos especializados. Adicionalmente, a variabilidade na magnitude e durabilidade da resposta terapêutica observada em estudos mais recentes levanta incerteza quanto ao seu impacto económico a longo prazo, uma vez que a necessidade de reintervenção ou estratégias de manutenção poderá atenuar a vantagem teórica de uma administração única. Por outro lado, a possibilidade de obter benefício clínico sustentado após uma ou poucas administrações poderá, teoricamente, traduzir-se em maior custo-efetividade quando comparada com terapêuticas crónicas. Esta hipótese tem sido discutida em revisões recentes, que destacam simultaneamente o potencial terapêutico e os desafios logísticos e económicos associados à implementação desta intervenção em larga escala.<sup>43,44</sup>

## **CONCLUSÃO**

Tendo em conta as limitações metodológicas dos estudos incluídos, não é possível estabelecer uma conclusão definitiva acerca da eficácia da psilocibina em dose única no tratamento da DRT. No entanto, os resultados da presente revisão sistemática sugerem que a psilocibina, particularmente na dose de 25 mg, está associada a reduções clinicamente significativas dos sintomas depressivos, com início relativamente rápido do efeito terapêutico e, em alguns casos, com manutenção parcial da resposta ao longo de várias semanas ou meses, embora com tendência para atenuação progressiva ao longo do tempo, à semelhança do observado com outras abordagens terapêuticas na depressão resistente.

Apesar dos resultados promissores, a evidência disponível apresenta várias limitações que condicionam a interpretação dos dados. Entre estas destacam-se o reduzido número de ensaios clínicos randomizados, a heterogeneidade metodológica entre estudos, a existência de amostras de pequena dimensão e à utilização prévia de terapêutica antidepressiva.

Outro aspeto relevante evidenciado nesta revisão prende-se com o facto de a psilocibina ser administrada em contexto terapêutico estruturado, envolvendo sessões de preparação e

integração psicológica, o que dificulta a distinção entre os efeitos específicos da substância e os efeitos do enquadramento psicoterapêutico associado.

No que respeita à segurança, os estudos incluídos sugerem que a psilocibina apresenta um perfil globalmente favorável em ambiente clínico supervisionado, sendo os efeitos adversos mais frequentes são de natureza ligeira a moderada e transitória. Ainda assim, a ocorrência de ideação suicida ou agravamento transitório da sintomatologia depressiva em alguns participantes reforça a necessidade de monitorização clínica rigorosa, particularmente em populações com depressão resistente e elevado risco psiquiátrico.

Embora a evidência atual sugira que a psilocibina pode constituir uma abordagem terapêutica promissora no tratamento da depressão resistente, para sua implementação na prática clínica regular deve ser considerada a realização de ensaios clínicos randomizados de maior dimensão, com seguimento mais prolongado e comparação direta com terapêuticas antidepressivas convencionais, de modo a clarificar a eficácia, segurança e durabilidade dos efeitos terapêuticos desta intervenção, bem como a necessidade potencial de estratégias de manutenção ao longo do tempo.

Em suma futuramente será necessário padronizar protocolos de tratamento, explorar preditores de resposta clínica e compreender melhor o papel da experiência psicadélica e do contexto terapêutico na eficácia da psilocibina, contribuindo assim para uma avaliação mais rigorosa do seu potencial terapêutico no tratamento da DRT.

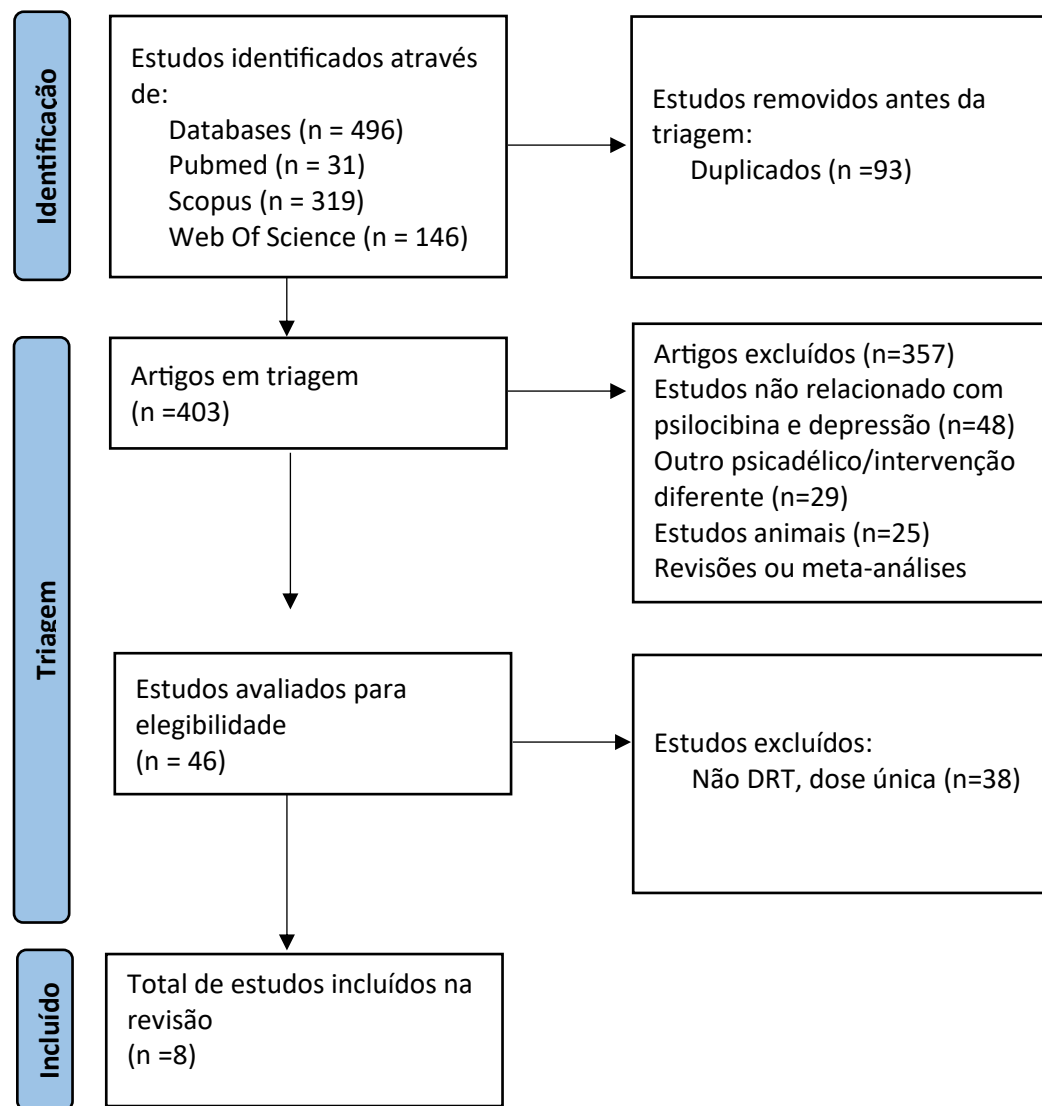
## APÊNDICE

**Tabela I – Síntese dos estudos incluídos**

| Autor, ano           | Amostra                                                              | Desenho do estudo                                                                                | Esquema terapêutico                                                                                                                                                                   | Outcomes avaliados                                                                                                                                                                                            | Resultados principais                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Goodwin et al., 2022 | n=233 adultos com DRT; 25 mg (n=79), 10 mg (n=75), 1 mg (n=79).      | Ensaio clínico de fase II, multicêntrico, randomizado, duplamente cego; follow-up de 12 semanas. | Dose única de psilocibina sintética 25/10/1 mg, em sessão supervisionada de 6–8 h, com suporte psicológico estruturado.                                                               | Primário: alteração da MADRS do basal à semana 3. Secundários: resposta ( $\geq 50\%$ redução MADRS), remissão (MADRS $\leq 10$ ), manutenção da resposta até 12 semanas e segurança.                         | À semana 3, redução média MADRS: $-12,0$ (25 mg) vs $-7,9$ (10 mg) vs $-5,4$ (1 mg). Diferença 25 mg vs 1 mg: $-6,6$ (IC 95%: $-10,2$ a $-2,9$ ; $p < 0,001$ ); 10 mg vs 1 mg: $p = 0,18$ . Resposta: 37% (29/79), 19% (14/75), 18% (14/79). Remissão: 29% (23/79), 9% (7/75), 8% (6/79). Sem diferenças significativas na manutenção da resposta às 12 semanas. EA no dia da administração: 84% (66/79), 75% (56/75), 72% (57/79); cefaleias 24%, náuseas 22%, tonturas 6%, fadiga 6%. Entre o 2.º dia e a semana 12: ideação suicida n=8 e comportamentos autolesivos n=5.                                                        |
| Goodwin et al., 2023 | n=233 adultos com DRT (mesma coorte do ensaio Goodwin et al., 2022). | Análise exploratória de outcomes reportados pelos doentes; follow-up até semana 3.               | Dose única de psilocibina sintética 25/10/1 mg; comparação principal 25 mg vs 1 mg.                                                                                                   | Outcomes autorreportados: depressão (QIDS-SR-16), ansiedade (GAD-7), afeto positivo/negativo (PANAS), funcionamento/incapacidade (SDS, WSAS), qualidade de vida (EQ-5D-3L, EQ-VAS) e função cognitiva (DSST). | A dose de 25 mg associou-se a melhoria superior vs 1 mg à semana 3: QIDS-SR-16 $-2,8$ pontos (IC 95%: $-4,6$ a $-0,9$ ); GAD-7 $-1,8$ (IC 95%: $-3,4$ a $-0,2$ ); SDS $-6,5$ (IC 95%: $-9,5$ a $-3,5$ ); WSAS $-5,1$ (IC 95%: $-8,4$ a $-1,8$ ); PANAS positivo $+6,2$ (IC 95%: $3,5$ a $8,8$ ); PANAS negativo $-3,2$ (IC 95%: $-5,6$ a $-0,8$ ); EQ-5D-3L $+0,06$ (IC 95%: $0,03$ a $0,15$ ). Também houve redução de dias perdidos/improdutivos na SDS: $-1,2$ dias (IC 95%: $-2,0$ a $-0,5$ ). Sem alterações clinicamente relevantes em sinais vitais, análises laboratoriais ou ECG.                                          |
| Marwood et al., 2024 | n=233 adultos com DRT (mesma coorte do ensaio Goodwin et al., 2022). | Análise post hoc/exploratória do ensaio Goodwin et al., 2022.                                    | Dose única de psilocibina sintética 25/10/1 mg, em ambiente controlado e com suporte psicológico; comparação entre participantes com vs sem descontinuação prévia de antidepressivos. | Primário: alteração da MADRS do basal à semana 3. Exploratórios: HAM-D entre rastreio e basal, ideação suicida basal e intensidade da experiência psicadélica (5D-ASC).                                       | A descontinuação prévia de antidepressivos não se associou a agravamento significativo da gravidade depressiva entre rastreio e basal (HAM-D), nem a aumento da ideação suicida basal. A melhoria na MADRS às 3 semanas foi semelhante entre participantes que descontinuaram antidepressivos e os que entraram sem medicação, independentemente da dose. A intensidade da experiência psicadélica (5D-ASC) também não diferiu de forma significativa entre grupos. Conclusão dos autores: a descontinuação supervisionada foi viável e não pareceu reduzir a eficácia antidepressiva nem a intensidade da experiência psicadélica. |

| Autor, ano                              | Amostra                                                                       | Desenho do estudo                                                              | Esquema terapêutico                                                                                                                                                  | Outcomes avaliados                                                                                                                                                      | Resultados principais                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aaronson et al., 2025                   | n=12 adultos (18–65 anos) com DRT grave.                                      | Ensaio open-label; follow-up de 12 semanas.                                    | Dose única de psilocibina sintética 25 mg, sessão supervisionada de 8–9 h, com preparação e integração psicológica; suspensão prévia de psicotrópicos por 2 semanas. | Primário: alteração da MADRS do basal à semana 3. Secundários: evolução da MADRS até semana 12; resposta/remissão; QIDS-SR-16; GAD-7; QLES-Q-SF; WSAS; segurança.       | MADRS: –15,8 pontos à semana 3 (IC 95%: –25,4 a –6,3; p=0,002); melhoria já na semana 1: –19,4 (IC 95%: –28,5 a –10,4; p=0,0002) e mantida na semana 12: –17,2 (IC 95%: –25,2 a –9,1; p=0,0002). Resposta/remissão: 66,7% (8/12) e 41,7% (5/12) à semana 3; 58,3% (7/12) e 25% (3/12) à semana 12. QIDS-SR-16: –8,4 na semana 1 (p=0,006), –7,4 na semana 3 (p=0,045), –7,7 na semana 12 (p=0,015). QLES-Q-SF: +10,9 à semana 3 (IC 95%: 1,4 a 20,4; p=0,023). WSAS: –9,08 à semana 3 (IC 95%: –16,8 a –1,3; p=0,026). Sem EA graves; cefaleias ligeiras e insónia moderada foram os EA mais frequentes; 1 participante teve agravamento transitório dos sintomas depressivos. |
| Ellis et al., 2025 (estudo piloto)      | n=15 veteranos militares dos EUA com DRT grave.                               | Estudo piloto open-label; follow-up de 12 semanas.                             | Dose única de psilocibina sintética 25 mg, com sessões preparatórias, administração supervisionada por 2 terapeutas e integração psicológica.                        | Primário: alteração da MADRS do basal à semana 3. Secundários: resposta/remissão; QIDS; SDS. Exploratórios: intensidade da experiência psicadélica (5D-ASC). Segurança. | MADRS: redução média de –23,0 pontos à semana 3 (IC 95%: –28,96 a –17,03; p<0,001). Resposta/remissão: 60% (9/15) e 53% (8/15) à semana 3; 47% (7/15) e 40% (6/15) à semana 12. QIDS: –12,1 pontos do basal à semana 3 (p<0,001). SDS: –7,38 pontos à semana 3; efeito global significativo ao longo do tempo [F(3,26)=13,65; p<0,0001]. Não se demonstrou correlação significativa entre 5D-ASC e melhoria depressiva. Sem EA graves relacionados; EA mais comuns: cefaleias, náuseas, desconforto gastrointestinal e episódios breves de desconforto psicológico; sem aumento da ideação suicida.                                                                            |
| Ellis et al., 2025 (follow-up 12 meses) | n=10/15 participantes do estudo piloto que completaram follow-up de 12 meses. | Extensão longitudinal/follow-up de estudo open-label; avaliações até 12 meses. | Seguimento após dose única prévia de psilocibina sintética 25 mg, com o mesmo enquadramento psicoterapêutico do estudo piloto.                                       | Primário: alteração da MADRS ao longo de 12 meses. Secundários: resposta/remissão; QIDS; SDS; segurança.                                                                | MADRS manteve-se significativamente inferior ao basal em todos os momentos [F(5,36)=15,67; p<0,0001]. Aos 6 meses: resposta 80% (8/10), remissão 50% (5/10). Aos 12 meses: resposta 40% (4/10), remissão 30% (3/10). À semana 12 meses, redução média MADRS de –16,71 pontos (SE=3,75; p<0,001), equivalente a –54,23% (SE=9,46%) face ao basal. QIDS com reduções significativas ao longo do seguimento; SDS sem diferenças estatisticamente significativas. Sem EA graves relacionados; EA sobretudo ligeiros a moderados, sem aumento significativo da ideação suicida.                                                                                                     |

| Autor, ano                                     | Amostra                                                                                                                             | Desenho do estudo                                            | Esquema terapêutico                                   | Outcomes avaliados                                                                                                                                                         | Resultados principais                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Goodwin et al., 2025 (experiência psicadélica) | n=233 adultos com DRT (mesma coorte do ensaio Goodwin et al., 2022).                                                                | Análise exploratória; follow-up de 12 semanas.               | Dose única de psilocibina sintética 25/10/1 mg.       | Primário: alteração da MADRS do basal à semana 3. Exploratórios: intensidade/dimensões da experiência psicadélica (5D-ASC) e Emotional Breakthrough Inventory (EBI).       | A intensidade média da experiência psicadélica foi dependente da dose, maior com 25 mg, mas com variabilidade interindividual importante. Observou-se correlação negativa moderada entre redução da MADRS às 3 semanas e algumas dimensões da experiência: Oceanic Boundlessness $r \approx -0,51$ ; Visual Restructuration $r \approx -0,52$ ; EBI $r \approx -0,64$ no grupo de 25 mg. Outras dimensões, como Anxious Ego Dissolution e Reduction of Vigilance, apresentaram correlações fracas ou inexistentes. Os autores interpretam estes achados como sugestivos de associação entre maior intensidade de algumas dimensões da experiência e maior resposta antidepressiva. |
| Goodwin et al., 2025 (follow-up 52 semanas)    | n=66 no follow-up: 25 mg (n=22), 10 mg (n=19), 1 mg (n=17) + n=8 adicionais de estudo aberto com 25 mg associado a antidepressivos. | Estudo observacional de follow-up a longo prazo; 52 semanas. | Seguimento após dose única de psilocibina 25/10/1 mg. | Primário: tempo até evento depressivo (agravamento clínico, novo antidepressivo, hospitalização ou aumento de ideação suicida). Secundários: segurança e eventos adversos. | Tempo mediano até evento depressivo: 92 dias (IC 95%: 49–199) com 25 mg; 83 dias (IC 95%: 39–142) com 10 mg; 62 dias (IC 95%: 28–não estimável) com 1 mg. Em análise complementar incluindo todos os participantes com follow-up até saída do estudo: 189 dias (IC 95%: 24–não estimável) com 25 mg vs 43 dias (IC 95%: 19–142) com 10 mg e 21 dias (IC 95%: 3–78) com 1 mg. EA após entrada no follow-up: 46,6% globalmente; 76,5% no grupo 1 mg, 36,4% no grupo 25 mg e 31,6% no grupo 10 mg. Eventos adversos graves raros: 5,2% (n=3), considerados não relacionados com o fármaco. O grupo 1 mg iniciou novos antidepressivos mais cedo e com maior frequência (até 76,5%).   |



**Figura 1** – Fluxograma do processo de seleção

## BIBLIOGRAFIA

1. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004;25(1):119-142.
2. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Geneva: WHO; 1992.
3. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: APA; 2013.
5. Malgaroli M, Calderon A, Bonanno GA. Networks of major depressive disorder: a systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2021;85:102000.
6. Yan G, Zhang Y, Wang S, Yan Y, Liu M, Tian M, et al. Global, regional, and national temporal trend in burden of major depressive disorder from 1990 to 2019: An analysis of the global burden of disease study. *Psychiatry Res*. 2024;115958.
7. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412.
8. Strawbridge R, Carter B, Marwood L, et al. Treatment-resistant depression in real-world clinical practice: a systematic literature review of data by definition. *Adv Ther*. 2023;40(3):1159-1192.
9. Krystal JH, Kavalali ET, Monteggia LM. Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49:41-50.
10. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR\*D project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9:449-459.
11. Taipale H, Reutfors J, Tanskanen A, et al. Risk of disability pension among patients with treatment-resistant depression. *BMC Psychiatry*. 2020;20:232.
12. Taipale H, Lähteenvuo M, Tanskanen A, et al. Healthcare utilization and costs in treatment-resistant depression. *BMC Psychiatry*. 2022;22:484.
13. Lundberg J, Cars T, Lööv S, et al. Association of treatment-resistant depression

- with outcomes and healthcare utilization. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(2):167-175.
14. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 update on clinical guidelines for management of major depressive disorder in adults. *Can J Psychiatry*. 2024;69(9):641-687.
  15. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222.
  16. Bergfeld IO, Mantione M, Figee M, et al. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord*. 2018;235:362-367.
  17. Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, et al. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(4):291-303.
  18. Cui L, Li S, Wang S, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):30.
  19. Heerlein K, Perugi G, Otte C, et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment-resistant depression: treatment patterns and clinical outcomes. *J Affect Disord*. 2021;
  20. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(12):1087-1206.
  21. Fochtmann LJ, Gelenberg AJ. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 2nd ed. Washington: APA; 2010.
  22. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management. London: NICE; 2022.
  23. Subramanian S, Lopez R, Zorumski CF, et al. Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *J Neurol Sci*. 2022;434:120095.
  24. Lam RW, Milev R, Rotzinger S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 update on clinical guidelines for management of major depressive disorder in adults. *Can J Psychiatry*. 2024;69(8):561-595.
  25. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder. Washington: VA/DoD; 2022.

26. Aaronson ST, Carpenter LL, Conway CR, et al. Consensus review and considerations on TMS to treat depression: a comprehensive update endorsed by the National Network of Depression Centers. *Clin Neurophysiol.* 2024;170:216-248.
27. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(11):2105-2113.
28. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry.* 2021;178(5):383-399.
29. Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(5):481-489.
30. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):264-355.
31. Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2020;21(11):611-624.
32. Carhart -Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(2):399-408.
33. Aaronson ST, van der Vaart A, Miller T, et al. Single-dose psilocybin for depression with severe treatment resistance: an open-label trial. *Am J Psychiatry.* 2025;182(1):104-113.
34. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1637-1648.
35. Marwood L, Croal M, Mistry S, et al. The impact of antidepressant discontinuation prior to treatment with psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res.* 2024;180:198-203.
36. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: impact on patient-reported outcomes. *J Affect Disord.* 2023;327:120-127.
37. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. The role of the psychedelic experience in psilocybin treatment for treatment-resistant depression. *J Affect*

- Disord. 2025;372:523-532.
38. Goodwin GM, Nowakowska A, Atli M, et al. Results from a long-term observational follow-up study of a single dose of psilocybin for a treatment-resistant episode of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2025;86(1):24m15449.
  39. Ellis S, Bostian C, Feng W, et al. Single-dose psilocybin for U.S. military veterans with severe treatment-resistant depression: an open-label pilot study. *J Affect Disord*. 2025;369:381-389.
  40. Ellis S, Bostian C, Donnelly A, et al. Long-term outcomes of single-dose psilocybin for U.S. military veterans with severe treatment-resistant depression: 12-month data from an open-label pilot study. *J Affect Disord*. 2025;389:119655.
  41. Li L-J, Mo Y, Shi Z-M, et al. Psilocybin for major depressive disorder: a systematic review of randomized controlled studies. *Front Psychiatry*. 2024;15:1416420
  42. Yerubandi A, et al. Acute adverse effects of therapeutic doses of psilocybin: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e245960.
  43. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2020;177(5):391-410.
  44. Aday JS, Heifets BD, Browning M, Prinszino TE, Vaidya AB, Roth BL. Long-term effects of psychedelic drugs: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024;157:105556. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105556.
  45. Pastre M, Pereira F, Serrand C, Tamimou R, Gibert T, Giron A, Goemare B, Olié E, Courtet P, Lopez-Castroman J, Conejero I. One dose of psilocybin modulates resting-state brain activity among depressive patients: preliminary results from a French study. 2025.
  46. McClintock SM, Husain MM, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Trivedi MH, et al. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(2):180-186.
  47. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimul*. 2016;9(3):336-346.

48. Shinozuka K, Jerotic K, Mediano P, Zhao AT, Preller KH, Carhart-Harris R, Kringelbach ML. Synergistic, multi-level understanding of psychedelics: three systematic reviews and meta-analyses of their pharmacology, neuroimaging and phenomenology. *Transl Psychiatry*. 2024;14(1):485.
49. Mertens LJ, Koslowski M, Betzler F, et al. Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression: the EPISODE randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. Published online March 18, 2026.

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

