

PSICOTERAPIA ASSISTIDA POR PSICODÉLICOS NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA, SEGURANÇA E SUSTENTABILIDADE DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

PSYCHEDELIC-ASSISTED PSYCHOTHERAPY IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: EVIDENCE ON EFFICACY, SAFETY AND SUSTAINABILITY OF THERAPEUTIC RESPONSE

PSICOTERAPIA ASISTIDA POR PSICODÉLICOS EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR: EVIDENCIAS SOBRE EFICACIA, SEGURIDAD Y SOSTENIBILIDAD DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA

Andréia Aguiar Barros¹

Caio Lima Adário²

Jéssica do Nascimento Silva³

Lucas Balbino Mota⁴

RESUMO: O transtorno depressivo maior constitui importante problema de saúde pública, caracterizado por elevada prevalência, recorrência, prejuízo funcional e resposta insuficiente a tratamentos convencionais em parcela dos pacientes. Nesse contexto, a psicoterapia assistida por psicodélicos, particularmente aquela associada à psilocibina, tem recebido crescente atenção científica devido à possibilidade de produzir respostas antidepressivas rápidas após número limitado de administrações. O objetivo deste estudo foi analisar as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança e sustentabilidade da resposta terapêutica associada à psicoterapia assistida por psicodélicos no transtorno depressivo maior. Foi realizada revisão narrativa da literatura, com pesquisas nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e SciELO, utilizando descritores relacionados a psilocibina, psicoterapia assistida por psicodélicos, depressão maior, depressão resistente ao tratamento, segurança e resposta terapêutica. Foram utilizados 32 estudos e documentos científicos na síntese final, priorizando publicações entre 2020 e 2026. Os resultados demonstraram redução significativa dos sintomas depressivos em diferentes ensaios clínicos, com efeitos observados desde os primeiros dias após a intervenção e manutenção da melhora por períodos variáveis. Metanálises recentes também identificaram maior probabilidade de resposta e remissão em comparação com intervenções controle. Os eventos adversos mais frequentes foram transitórios, incluindo cefaleia, náusea, tontura e alterações cardiovasculares agudas, embora a seleção rigorosa dos participantes seja fundamental. Estudos de seguimento indicam possibilidade de manutenção dos benefícios por vários meses, porém com evidências ainda limitadas e heterogêneas. Conclui-se que a psicoterapia assistida por psilocibina apresenta resultados promissores, mas sua incorporação clínica requer protocolos padronizados, monitorização adequada, seleção criteriosa e estudos de maior duração.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior. Psilocibina. Psicoterapia assistida por psicodélicos. Depressão resistente. Segurança. Resposta terapêutica.

¹Médico, Universidade Federal do Acre / UFAC.

²Médico. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

³Acadêmica de Medicina, Universidade Nove de Julho.

⁴Acadêmico de medicina, Universidade de Rio Verde.

ABSTRACT: Major depressive disorder is an important public health problem characterized by high prevalence, recurrence, functional impairment, and insufficient response to conventional treatments in a substantial proportion of patients. In this context, psychedelic-assisted psychotherapy, particularly psilocybin-assisted therapy, has received increasing scientific attention because of its potential to produce rapid antidepressant responses after a limited number of administrations. This study aimed to analyze the available evidence regarding the efficacy, safety, and sustainability of therapeutic response associated with psychedelic-assisted psychotherapy in major depressive disorder. A narrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library, and SciELO, with search terms related to psilocybin, psychedelic-assisted psychotherapy, major depressive disorder, treatment-resistant depression, safety, and therapeutic response. Thirty-two scientific studies and documents were included in the final synthesis, with priority given to publications from 2020 to 2026. The findings demonstrated significant reductions in depressive symptoms across several clinical trials, with effects observed within the first days after intervention and maintained for variable periods. Recent meta-analyses also reported higher response and remission rates compared with control interventions. The most frequent adverse events were generally transient and included headache, nausea, dizziness, and acute cardiovascular changes, although rigorous participant selection remains essential. Follow-up studies suggest that therapeutic benefits may persist for several months, but available evidence remains limited and heterogeneous. In conclusion, psilocybin-assisted psychotherapy shows promising results, but clinical implementation requires standardized protocols, appropriate monitoring, careful patient selection, and longer-term studies.

Keywords: Major depressive disorder. Psilocybin. Psychedelic-assisted psychotherapy. Treatment-resistant depression. Safety. Therapeutic response.

RESUMEN: El trastorno depresivo mayor constituye un importante problema de salud pública, caracterizado por elevada prevalencia, recurrencia, deterioro funcional y respuesta insuficiente a los tratamientos convencionales en una proporción significativa de pacientes. En este contexto, la psicoterapia asistida por psicodélicos, particularmente aquella asociada con la psilocibina, ha recibido creciente atención científica debido a su potencial para producir respuestas antidepresivas rápidas después de un número limitado de administraciones. El objetivo de este estudio fue analizar las evidencias disponibles sobre eficacia, seguridad y sostenibilidad de la respuesta terapéutica asociada a la psicoterapia asistida por psicodélicos en el trastorno depresivo mayor. Se realizó una revisión narrativa de la literatura en PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library y SciELO, utilizando términos relacionados con psilocibina, psicoterapia asistida por psicodélicos, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, seguridad y respuesta terapéutica. Se utilizaron 32 estudios y documentos científicos en la síntesis final, priorizando publicaciones entre 2020 y 2026. Los resultados demostraron reducciones significativas de los síntomas depresivos en diferentes ensayos clínicos, con efectos observados desde los primeros días posteriores a la intervención y mantenimiento de la mejoría durante períodos variables. Los metanálisis recientes también identificaron una mayor probabilidad de respuesta y remisión en comparación con las intervenciones de control. Los eventos adversos más frecuentes fueron generalmente transitorios e incluyeron cefalea, náuseas, mareos y alteraciones cardiovasculares agudas, aunque la selección rigurosa de los participantes continúa siendo fundamental. Los estudios de seguimiento sugieren que los beneficios pueden mantenerse durante varios meses, pero la evidencia disponible todavía es limitada y heterogénea. Se concluye que la psicoterapia asistida por psilocibina presenta resultados prometedores, pero su incorporación clínica requiere protocolos estandarizados, monitorización adecuada, selección cuidadosa y estudios de mayor duración.

Palabras clave: Trastorno depresivo mayor. Psilocibina. Psicoterapia asistida por psicodélicos. Depresión resistente. Seguridad. Respuesta terapéutica.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é uma condição psiquiátrica caracterizada por humor deprimido ou perda persistente de interesse e prazer, acompanhada de alterações cognitivas, comportamentais, somáticas e funcionais. Além do sofrimento individual, a doença está associada a importante redução da qualidade de vida, incapacidade laboral e recorrência. Apesar da disponibilidade de antidepressivos e diferentes modalidades psicoterápicas, uma parcela dos pacientes apresenta resposta parcial, insuficiente ou ausência de resposta. Essa realidade tem estimulado a investigação de estratégias terapêuticas capazes de produzir efeitos mais rápidos e duradouros (Davis, et al 2021).

A depressão resistente ao tratamento representa um dos principais desafios dentro do transtorno depressivo maior, especialmente quando os sintomas permanecem apesar de múltiplas intervenções farmacológicas adequadamente conduzidas. Nessa população, a necessidade de alternativas terapêuticas é particularmente relevante, pois a persistência dos sintomas pode aumentar prejuízos funcionais, sofrimento psicológico e utilização dos serviços de saúde. Estudos contemporâneos passaram a investigar substâncias psicodélicas como possíveis intervenções para quadros resistentes, com destaque para a psilocibina (Goodwin, et al 2022).

A psilocibina é um composto psicodélico que, após administração, é convertido em psilocina, substância capaz de interagir principalmente com receptores serotoninérgicos, especialmente o receptor 5-HT_{2A}. A experiência produzida não corresponde simplesmente a um efeito farmacológico antidepressivo convencional, pois envolve alterações perceptivas, emocionais, cognitivas e autorreferenciais. Por esse motivo, os estudos contemporâneos geralmente avaliam a administração da substância dentro de um contexto psicoterapêutico cuidadosamente estruturado (Lee, et al 2024).

A expressão psicoterapia assistida por psicodélicos descreve uma intervenção composta por diferentes momentos terapêuticos. Em geral, os protocolos incluem preparação psicológica antes da administração, acompanhamento durante a experiência psicodélica e sessões posteriores destinadas à integração das experiências vivenciadas. Entretanto, os modelos empregados nos ensaios clínicos apresentam diferenças relevantes quanto à duração, quantidade de sessões, orientação terapêutica e grau de diretividade, não existindo ainda um protocolo universalmente estabelecido (Chisamore, et al 2024).

Os primeiros estudos contemporâneos com psilocibina em depressão forneceram evidências de que uma ou duas administrações, associadas a suporte psicológico, poderiam produzir reduções substanciais dos sintomas. Ensaios randomizados conduzidos em pacientes com transtorno depressivo maior demonstraram melhora rápida e clinicamente relevante após as sessões, estimulando estudos posteriores com amostras maiores e maior rigor metodológico (Davis, et al 2021).

Um dos aspectos que diferenciam essa abordagem das farmacoterapias antidepressivas tradicionais é a velocidade aparente da resposta. Em diferentes ensaios, reduções nos sintomas depressivos foram observadas nos primeiros dias após a administração, enquanto os antidepressivos convencionais frequentemente requerem semanas para produzir resposta clínica significativa. Essa característica tem particular interesse em pacientes com sintomas graves ou persistentes, embora rapidez de ação não seja suficiente para estabelecer superioridade clínica global (Carhart-Harris, et al 2021).

A eficácia da psilocibina também foi investigada em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Em estudo de fase 2 envolvendo 233 participantes, uma dose de 25 mg associada a suporte psicológico produziu maior redução dos escores depressivos em três semanas do que a dose de 1 mg utilizada como controle. Entretanto, os resultados de manutenção da resposta em 12 semanas foram menos consistentes, evidenciando que a intensidade da resposta inicial não necessariamente representa sua sustentabilidade ao longo do tempo (Goodwin, et al 2022).

A segurança constitui outro eixo fundamental da discussão. Embora os ensaios clínicos sejam realizados em ambientes controlados, com seleção rigorosa e acompanhamento profissional, a psilocibina pode provocar alterações agudas de percepção, ansiedade, náuseas, cefaleia, tontura, elevação da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca. Uma metanálise de estudos com psicodélicos identificou aumento agudo de frequência cardíaca e pressão arterial, reforçando a necessidade de avaliação clínica e monitorização adequada durante a intervenção (Romeo, et al 2024).

A seleção dos participantes constitui componente indispensável da segurança. Ensaios clínicos geralmente excluem indivíduos com determinadas condições psiquiátricas ou médicas que possam elevar o risco de complicações, como história de psicose, mania, determinados transtornos por uso de substâncias ou ideação suicida ativa com intenção. Consequentemente, os resultados dos estudos não podem ser automaticamente extrapolados para todas as pessoas com depressão atendidas na prática clínica (Raison, et al 2023).

Outro elemento central é compreender a contribuição específica da psicoterapia. Embora a administração da psilocibina seja o componente farmacológico da intervenção, o contexto psicológico pode influenciar a preparação, a interpretação da experiência e a incorporação de mudanças na vida cotidiana. Revisões recentes demonstram que os protocolos apresentam elementos comuns, mas grande heterogeneidade na forma como a psicoterapia é estruturada e descrita, dificultando a determinação de quais componentes são essenciais para a eficácia (Chisamore, et al 2024).

A sustentabilidade da resposta terapêutica permanece uma das principais questões científicas. Alguns estudos demonstram manutenção dos benefícios por seis ou doze meses, enquanto outros indicam redução progressiva do efeito após alguns meses. Além disso, os estudos de longo prazo frequentemente apresentam amostras pequenas, ausência de grupo controle ou possibilidade de tratamentos adicionais durante o acompanhamento. Assim, embora exista sinal de durabilidade, ainda não é possível estabelecer uma duração universal da resposta (Carhart-Harris, et al 2022).

Diante da expansão das pesquisas sobre psicoterapia assistida por psicodélicos, torna-se necessário analisar criticamente não apenas a magnitude da redução dos sintomas depressivos, mas também segurança, qualidade metodológica, papel da psicoterapia, durabilidade dos efeitos e limitações para implementação clínica. Dessa forma, o objetivo principal deste estudo foi analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e sustentabilidade da resposta terapêutica da psicoterapia assistida por psicodélicos, com ênfase na psilocibina, no tratamento do transtorno depressivo maior.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, destinada a reunir e analisar evidências contemporâneas sobre psicoterapia assistida por psicodélicos no transtorno depressivo maior. A investigação concentrou-se principalmente na psilocibina, por ser o psicodélico com maior quantidade de ensaios clínicos contemporâneos direcionados aos transtornos depressivos.

A pergunta norteadora definida para o estudo foi: “Quais são as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança e sustentabilidade da resposta terapêutica da psicoterapia assistida por psicodélicos, especialmente com psilocibina, no tratamento do transtorno depressivo maior?”

Foram pesquisadas as bases PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e SciELO. As buscas priorizaram publicações entre janeiro de 2020 e junho de 2026, embora estudos anteriores tenham sido considerados quando apresentavam importância direta para a compreensão dos protocolos ou fundamentos da intervenção.

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos em adultos com transtorno depressivo maior	Estudos exclusivamente pré-clínicos
Estudos envolvendo psilocibina ou psicoterapia assistida por psicodélicos	Estudos sem relação com depressão
Ensaio clínico randomizado	Estudos duplicados
Revisões sistemáticas e metanálises	Publicações sem dados clínicos relevantes
Estudos de segurança e tolerabilidade	Trabalhos exclusivamente voltados a outras indicações
Estudos de seguimento e durabilidade	Relatos sem contribuição para a pergunta norteadora
Estudos publicados preferencialmente entre 2020 e 2026	Textos sem informações suficientes para análise
Estudos sobre preparação, administração e integração psicoterapêutica	Estudos cujo foco não permitisse relacionar resultados à intervenção

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

As estratégias de busca utilizaram combinações dos descritores referentes ao transtorno depressivo maior, psilocibina, psicoterapia assistida por psicodélicos, depressão resistente ao tratamento, eficácia, segurança e seguimento longitudinal. Os termos foram combinados com os operadores booleanos AND e OR, procurando recuperar estudos relacionados tanto à eficácia farmacológica quanto aos componentes psicoterapêuticos.

Tabela 2 – Palavras-chave utilizadas

Português	Inglês
Transtorno depressivo maior	Major depressive disorder
Depressão resistente ao tratamento	Treatment-resistant depression
Psilocibina	Psilocybin
Psicoterapia assistida por psicodélicos	Psychedelic-assisted psychotherapy
Terapia assistida por psilocibina	Psilocybin-assisted therapy
Psicoterapia	Psychotherapy
Segurança	Safety
Eficácia	Efficacy
Remissão	Remission
Resposta terapêutica	Therapeutic response
Durabilidade	Durability
Seguimento de longo prazo	Long-term follow-up

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

Tabela 3 – Bases de dados pesquisadas

Base de dados	Finalidade
PubMed/MEDLINE	Identificação de ensaios clínicos, revisões e estudos de seguimento
Embase	Ampliação da recuperação de estudos biomédicos e psiquiátricos
Cochrane Library	Identificação de revisões sistemáticas e estudos controlados
SciELO	Recuperação de literatura científica latino-americana

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

A identificação dos registros foi seguida por triagem dos títulos, análise dos resumos e avaliação do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis. Foram priorizadas publicações recentes e aquelas com maior relevância metodológica, especialmente ensaios randomizados, metanálises, revisões sistemáticas e estudos longitudinais.

Quanto à quantidade de registros recuperados em cada plataforma, é importante destacar que os mecanismos de busca das bases são dinâmicos e que as publicações metodológicas consultadas nem sempre apresentam a quantidade discriminada de registros por plataforma para estratégias equivalentes à utilizada neste estudo. Dessa forma, não foram atribuídos números estimados ou fictícios às bases. A contagem apresentada abaixo corresponde ao conjunto final efetivamente utilizado na análise.

7

Tabela 4 – Quantidade de artigos encontrados e utilizados

Plataforma	Registros brutos discriminados	Estudos selecionados para avaliação	Estudos utilizados na síntese final
PubMed/MEDLINE	Não recuperável de forma histórica e auditável	Seleção por pertinência	Incluídos na síntese
Embase	Não recuperável de forma histórica e auditável	Seleção por pertinência	Incluídos na síntese
Cochrane Library	Não recuperável de forma histórica e auditável	Seleção por pertinência	Incluídos na síntese
SciELO	Não recuperável de forma histórica e auditável	Seleção por pertinência	Incluídos na síntese
Total	Não aplicável	Após triagem e remoção de duplicidades	32 estudos/documentos

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

A utilização de 32 estudos e documentos na síntese final permitiu contemplar diferentes dimensões da questão norteadora. Foram analisados dados relacionados à eficácia antidepressiva, resposta e remissão, depressão resistente ao tratamento, segurança

cardiovascular e psiquiátrica, eventos adversos, protocolos psicoterapêuticos, mecanismos potenciais de ação e manutenção dos efeitos em médio e longo prazo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese dos 32 estudos selecionados demonstrou que a psicoterapia assistida por psicodélicos, especialmente com psilocibina, apresenta sinal consistente de eficácia antidepressiva em adultos com transtorno depressivo maior. Entretanto, os resultados devem ser interpretados considerando a heterogeneidade dos protocolos, o número ainda limitado de grandes ensaios, a dificuldade de cegamento e a seleção rigorosa dos participantes. Metanálises recentes de ensaios randomizados identificaram efeitos favoráveis da intervenção sobre sintomas depressivos, resposta e remissão, reforçando a relevância clínica do campo (Menon, et al 2025).

Uma revisão sistemática de ensaios randomizados publicada em 2024 identificou cinco estudos envolvendo 472 adultos com transtorno depressivo maior, dos quais 274 receberam psilocibina. Três dos cinco ensaios apresentaram benefício favorável à intervenção, enquanto dois produziram resultados mistos. A mesma revisão encontrou efeitos positivos sobre sintomas ansiosos em grande parte dos estudos, embora os resultados relativos à ideação suicida fossem menos consistentes (Chen, et al 2024).

8

Metanálises mais recentes reforçam esse sinal. Em revisão de seis ensaios randomizados envolvendo 427 participantes, a psicoterapia assistida por psilocibina apresentou diferença padronizada de aproximadamente -0,72 na mudança dos sintomas depressivos em torno de uma semana, além de maiores taxas de resposta e remissão. Os autores também identificaram aumento pequeno, mas estatisticamente significativo, de eventos adversos, particularmente cefaleia e tontura (Menon, et al 2025).

Outro estudo de síntese, publicado no *BMJ*, analisou ensaios randomizados envolvendo psilocibina em adultos com sintomas depressivos clinicamente significativos. A metanálise de sete estudos e 436 participantes encontrou benefício estatisticamente significativo em comparação com tratamentos controle, embora a qualidade e a heterogeneidade dos estudos exigissem interpretação cuidadosa. Esse resultado demonstra que o efeito antidepressivo não está restrito a um único centro de pesquisa (Metaxa, et al 2024).

Em pacientes com depressão resistente ao tratamento, os resultados também são relevantes. O estudo de fase 2 conduzido por Goodwin e colaboradores avaliou 233 participantes

randomizados para doses de 25 mg, 10 mg ou 1 mg de psilocibina, todas acompanhadas por suporte psicológico. A dose de 25 mg produziu maior redução dos sintomas depressivos em três semanas do que a dose de 1 mg, embora o resultado relacionado à manutenção sustentada da resposta em 12 semanas não tenha demonstrado a mesma consistência (Goodwin, et al 2022).

Esse ensaio é particularmente importante porque demonstra simultaneamente o potencial e as limitações da intervenção. A redução média do escore MADRS foi maior no grupo de 25 mg, mas eventos adversos ocorreram em 77% dos participantes do conjunto do estudo. Cefaleia, náusea e tontura estiveram entre os eventos observados, demonstrando que a psilocibina não deve ser caracterizada como uma intervenção isenta de efeitos adversos apenas porque é administrada em poucas ocasiões (Goodwin, et al 2022).

Em outro ensaio clínico de fase 2, Raison e colaboradores avaliaram uma única dose de psilocibina em adultos com transtorno depressivo maior, acompanhada de suporte psicológico. O estudo foi desenhado para investigar magnitude, velocidade, duração do efeito antidepressivo e segurança. Os critérios de exclusão incluíram história de psicose ou mania, transtorno ativo por uso de substâncias e ideação suicida ativa com intenção, evidenciando o grau de seleção necessário nos estudos contemporâneos (Raison, et al 2023).

A seleção rigorosa dos participantes constitui uma questão essencial para interpretar a eficácia observada. Os pacientes incluídos nos ensaios geralmente são avaliados para excluir condições que possam aumentar riscos psiquiátricos ou médicos durante a experiência psicodélica. Dessa maneira, os resultados não devem ser extrapolados automaticamente para pacientes com transtornos psicóticos, transtorno bipolar, instabilidade clínica, uso problemático de substâncias ou risco suicida agudo sem evidências específicas para esses grupos (Raison, et al 2023).

A comparação com tratamentos convencionais também merece atenção. No ensaio de Carhart-Harris e colaboradores, pacientes com depressão moderada a grave receberam duas administrações de psilocibina associadas a suporte psicológico ou tratamento com escitalopram. Embora diversos desfechos favorecessem numericamente a psilocibina, o estudo não demonstrou superioridade estatística inequívoca para o desfecho primário. O resultado deve, portanto, ser interpretado como evidência de potencial terapêutico e não como demonstração definitiva de superioridade sobre antidepressivos estabelecidos (Carhart-Harris, et al 2021).

A rapidez da resposta representa um dos aspectos mais estudados. Em diversos ensaios, alterações nos sintomas depressivos são observadas já nos primeiros dias após a administração.

Metanálise recente encontrou efeitos favoráveis em aproximadamente uma semana e também em avaliações posteriores, incluindo duas, seis e outras semanas após o tratamento. Essa característica diferencia a intervenção de muitos antidepressivos convencionais, embora a velocidade não determine isoladamente a qualidade ou a durabilidade do tratamento (Menon, et al 2025).

A possibilidade de produzir melhora após apenas uma ou duas administrações levanta uma hipótese terapêutica distinta dos modelos farmacológicos tradicionais. Em vez da exposição diária contínua ao medicamento, a intervenção combina uma experiência farmacologicamente intensa com acompanhamento psicoterapêutico estruturado. A hipótese é que mudanças psicológicas desencadeadas ou facilitadas pela experiência possam persistir após a eliminação da substância, embora os mecanismos exatos ainda estejam sendo investigados (Lee, et al 2024).

A psicoterapia desempenha papel potencialmente central nesse modelo. Os protocolos estudados geralmente incluem sessões preparatórias destinadas a estabelecer vínculo terapêutico, discutir expectativas, preparar o paciente para alterações perceptivas e estabelecer estratégias de enfrentamento. Durante a sessão psicodélica, o profissional oferece suporte e segurança, enquanto após a experiência as sessões de integração buscam auxiliar o paciente a compreender e incorporar aspectos relevantes da experiência (Chisamore, et al 2024).

10

Apesar dessa estrutura comum, existe considerável heterogeneidade entre os modelos psicoterapêuticos. Uma revisão sistemática identificou 28 protocolos elegíveis e observou que todos incluíam algum formato de preparação, suporte durante a administração e integração posterior. Entretanto, número de sessões, duração, modelo terapêutico, grau de diretividade e conteúdo das intervenções variaram significativamente, demonstrando que ainda não existe um padrão universal de psicoterapia assistida por psilocibina (Chisamore, et al 2024).

A ausência de padronização possui implicações importantes para a interpretação dos ensaios. Quando a substância é administrada juntamente com intervenções psicoterapêuticas diferentes, torna-se difícil determinar quanto do efeito observado deriva da farmacologia, quanto resulta do suporte psicológico e quanto decorre da interação entre os dois componentes. Essa questão é uma das principais lacunas metodológicas da área e demanda ensaios que comparem sistematicamente diferentes modelos psicoterapêuticos (Chen, et al 2024).

A preparação parece ser particularmente relevante. Uma metanálise recente sobre a quantidade de psicoterapia associada aos tratamentos psicodélicos encontrou associação entre

maior quantidade de horas de preparação e maior redução dos sintomas depressivos. Entretanto, não foi observada associação semelhante entre quantidade de horas de integração e tamanho do efeito. Esses achados devem ser interpretados como associação e não como prova de causalidade, mas sugerem que a preparação pode exercer papel relevante na otimização da intervenção (Anderson, et al 2026).

A aliança terapêutica constitui outro componente potencialmente importante. O ambiente em que a experiência ocorre pode influenciar a percepção de segurança, abertura emocional e capacidade de lidar com experiências difíceis. Revisões recentes identificam a aliança como elemento comum tanto nos modelos psicoterapêuticos específicos quanto nas abordagens de suporte não diretivo. Contudo, ainda faltam estudos que estabeleçam de maneira experimental a contribuição independente da aliança para os resultados antidepressivos (Anderson, et al 2025).

A flexibilidade psicológica também tem sido investigada como possível mecanismo de mudança. Estudos exploratórios indicam que aumentos na flexibilidade psicológica e na aceitação de experiências podem estar associados à redução da gravidade depressiva após tratamento com psilocibina. Essa hipótese é particularmente compatível com abordagens psicoterapêuticas que trabalham padrões rígidos de pensamento e comportamento, embora sejam necessárias investigações longitudinais para determinar a direção causal dessas associações (Zeifman, et al 2024).

Do ponto de vista neurobiológico, a psilocibina atua principalmente por meio do sistema serotoninérgico, com importante participação dos receptores 5-HT_{2A}. Pesquisas contemporâneas sugerem que a experiência psicodélica pode produzir alterações temporárias na conectividade e na organização funcional de redes cerebrais. Entretanto, os mecanismos responsáveis pela manutenção dos efeitos antidepressivos após o período agudo permanecem incompletamente esclarecidos (Lee, et al 2024).

Alterações na conectividade cerebral também estão sendo estudadas como possíveis marcadores de resposta. Pesquisas com ressonância magnética funcional investigaram se padrões de conectividade presentes antes do tratamento poderiam ajudar a prever a resposta à psilocibina. Embora resultados preliminares indiquem potencial para identificação de marcadores neurobiológicos, a aplicação clínica dessa abordagem ainda não está estabelecida e requer validação em amostras maiores e independentes (Copa, et al 2024).

A experiência subjetiva produzida pela psilocibina também tem sido associada a resultados terapêuticos. No estudo de Goodwin e colaboradores, diferentes características da experiência psicodélica foram analisadas em relação aos resultados antidepressivos. Essa associação, entretanto, não deve ser interpretada como evidência de que experiências mais intensas sejam necessariamente superiores, pois intensidade psicológica e segurança clínica precisam ser consideradas simultaneamente (Goodwin, et al 2025).

A segurança cardiovascular é uma preocupação importante durante a administração. Metanálise de estudos com psicodélicos demonstrou aumento do risco de elevação da frequência cardíaca e das pressões sistólica e diastólica durante a fase aguda, além de náuseas, cefaleia e ansiedade entre os efeitos adversos observados. Embora eventos graves tenham sido pouco frequentes em ambientes controlados, esses achados justificam avaliação médica prévia e monitorização durante a intervenção (Romeo, et al 2024).

Os eventos adversos observados em ensaios de psilocibina tendem a ser transitórios. Revisão sistemática de ensaios randomizados identificou cefaleia como um dos eventos mais frequentes, enquanto outras metanálises observaram maior ocorrência de tontura e eventos adversos gerais nos grupos submetidos à terapia assistida por psilocibina. Isso demonstra que a intervenção apresenta um perfil de tolerabilidade geralmente manejável em ambientes controlados, mas não elimina a necessidade de vigilância clínica (Menon, et al 2025).

12

A segurança psiquiátrica deve receber atenção equivalente à segurança física. Durante a experiência psicodélica podem ocorrer ansiedade, medo, confusão ou sofrimento emocional transitório. A preparação psicológica, a presença de profissionais treinados e um ambiente controlado são elementos utilizados nos estudos para reduzir esses riscos. A seleção de indivíduos sem determinadas condições psiquiátricas de alto risco também constitui importante componente dos protocolos experimentais (Kaminski, et al 2024).

A ocorrência de ideação suicida merece análise cuidadosa. No grande ensaio de Goodwin e colaboradores, eventos relacionados a ideação suicida, comportamento suicida ou autolesão foram observados em diferentes grupos de dose, não sendo possível atribuí-los exclusivamente ao efeito farmacológico da psilocibina. Esse achado reforça que participantes com depressão resistente continuam apresentando risco psiquiátrico basal relevante e precisam de monitorização sistemática mesmo após uma intervenção aparentemente eficaz (Goodwin, et al 2022).

A sustentabilidade da resposta representa uma das questões mais relevantes do campo. Em estudo com pacientes com transtorno depressivo maior, dois tratamentos com psilocibina associados à psicoterapia produziram reduções substanciais nos sintomas que permaneceram durante o seguimento de 12 meses. Entre os participantes que completaram o acompanhamento, foram observadas taxas de resposta e remissão relevantes nesse período, embora o tamanho reduzido da amostra limite a generalização dos resultados (Carhart-Harris, et al 2022).

Resultados de longo prazo também foram observados em estudos relacionados à depressão resistente. Um seguimento de participantes de um ensaio de fase 2b avaliou resultados aos seis e doze meses após uma ou duas doses de psilocibina associadas à psicoterapia. Foram observadas reduções clinicamente significativas nos escores depressivos ao longo do período, embora os participantes pudessem receber outros tratamentos durante o acompanhamento, dificultando a atribuição exclusiva dos resultados à intervenção inicial (Goodwin, et al 2026).

Outro estudo de seguimento em veteranos com depressão resistente grave encontrou manutenção parcial dos benefícios ao longo de 12 meses. Nesse grupo, as taxas de resposta e remissão foram mais elevadas aos seis meses e diminuíram posteriormente, sugerindo que parte do efeito antidepressivo pode perder intensidade com o tempo. A ausência de grupo controle e o pequeno número de participantes completando o acompanhamento constituem limitações importantes para interpretar esses resultados (Suppes, et al 2025).

A durabilidade, portanto, não deve ser compreendida como efeito necessariamente permanente. Alguns pacientes podem apresentar resposta prolongada após uma ou duas administrações, enquanto outros podem experimentar retorno gradual dos sintomas. Estudos de seguimento sugerem que fatores individuais, gravidade inicial, histórico de tratamento, características da experiência e intervenções posteriores podem influenciar a manutenção dos benefícios. Ainda não existe um modelo validado capaz de prever a duração da resposta individual (Goodwin, et al 2025).

A possibilidade de necessidade de novas administrações também levanta questões clínicas e regulatórias. Se os efeitos diminuírem ao longo dos meses, será necessário determinar se sessões de reforço são apropriadas, em quais pacientes e com qual intervalo. Entretanto, a repetição frequente da experiência psicodélica ainda não possui base científica suficiente para ser considerada estratégia universal, sendo necessário avaliar riscos cumulativos, benefícios adicionais e alternativas terapêuticas (Metaxa, et al 2024).

A sustentabilidade também pode depender da integração das mudanças produzidas durante o tratamento. A experiência psicodélica, isoladamente, não necessariamente modifica padrões comportamentais de forma permanente. A psicoterapia posterior pode auxiliar o paciente a transformar insights, emoções ou novas perspectivas em mudanças concretas na rotina. Apesar dessa hipótese ser central em muitos modelos de tratamento, ainda existem poucos estudos capazes de demonstrar experimentalmente quais componentes da integração produzem benefícios adicionais (Chisamore, et al 2024).

Outro desafio é o cegamento dos ensaios clínicos. A experiência psicodélica produz alterações perceptíveis que tornam difícil manter participantes e pesquisadores verdadeiramente cegos para a intervenção. Essa limitação pode aumentar expectativas de benefício e influenciar respostas subjetivas, contribuindo para parte dos efeitos observados. Metanálises recentes identificam o cegamento inadequado como importante fonte de risco de viés na literatura sobre terapia assistida por psicodélicos (Anderson, et al 2026).

O tamanho das amostras também limita a robustez das conclusões. Embora estudos recentes tenham aumentado consideravelmente o número de participantes, muitos ensaios iniciais apresentaram amostras pequenas e foram conduzidos em centros especializados. Essa concentração pode reduzir a representatividade de populações com características sociodemográficas, clínicas ou culturais diferentes das estudadas. Ensaios multicêntricos maiores são necessários para determinar a efetividade em condições mais próximas da prática clínica habitual (Goodwin, et al 2022).

A generalização dos resultados também é limitada pela exclusão de indivíduos com determinadas comorbidades. Os participantes dos ensaios geralmente são selecionados para reduzir riscos e aumentar a homogeneidade da amostra. Consequentemente, ainda existem incertezas importantes sobre a segurança e eficácia em pessoas com doenças cardiovasculares relevantes, transtornos psíquicos prévios, transtorno bipolar, uso concomitante de múltiplos psicofármacos e risco suicida elevado (Raison, et al 2023).

A padronização dos profissionais responsáveis pela psicoterapia constitui outra necessidade. A literatura atual apresenta grande variedade de formação, abordagem e quantidade de sessões. Revisões recentes recomendam maior clareza na descrição dos protocolos, definição dos componentes terapêuticos e investigação comparativa entre diferentes modelos. Sem essa padronização, torna-se difícil estabelecer requisitos mínimos de treinamento e avaliar a reprodutibilidade dos resultados (Chisamore, et al 2024).

Tabela 5 – Principais evidências contemporâneas sobre psilocibina e depressão

Estudo	População/desenho	Principais achados
Davis et al. (2021)	Ensaio randomizado em TDM	Redução significativa dos sintomas após psilocibina
Carhart-Harris et al. (2021)	Comparação com escitalopram	Resultados favoráveis à psilocibina em diversos desfechos, sem demonstração inequívoca de superioridade no desfecho primário
Goodwin et al. (2022)	233 pacientes com depressão resistente	25 mg produziu maior redução dos sintomas que 1 mg em 3 semanas
Raison et al. (2023)	Ensaio multicêntrico de fase 2	Avaliação de eficácia, velocidade, durabilidade e segurança
Metaxa e Clarke (2024)	Metanálise	Benefício significativo sobre sintomas depressivos
Menon et al. (2025)	6 RCTs, 427 participantes	Maior resposta e remissão com PAT
Goodwin et al. (2026)	Seguimento de fase 2b	Benefícios clinicamente significativos até 12 meses
Estudos de segurança (2024)	Metanálises	Eventos graves incomuns em ambientes controlados; alterações cardiovasculares e sintomas transitórios requerem monitorização

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

A análise conjunta demonstra que a eficácia antidepressiva apresenta consistência maior do que a evidência relacionada à sustentabilidade e à contribuição específica da psicoterapia. Enquanto diferentes ensaios e metanálises apontam para redução dos sintomas, permanecem dúvidas sobre quais características do paciente, dose, preparação, experiência psicodélica e integração explicam a manutenção dos resultados. Essa diferença entre evidência de eficácia inicial e evidência de efetividade sustentada deve ser considerada na interpretação do campo (Menon, et al 2025).

A dose também permanece objeto de investigação. Metanálises de dose-resposta sugerem relação entre dose e magnitude do efeito antidepressivo, mas doses maiores também podem aumentar a intensidade da experiência e de determinados efeitos adversos. Portanto, a definição de dose ideal não deve considerar apenas redução de sintomas, mas também tolerabilidade, características individuais e segurança durante a sessão (Swieczkowski, et al 2025).

O modelo de tratamento parece ser mais complexo do que simplesmente administrar uma determinada quantidade de psilocibina. Revisões metodológicas recentes encontraram tendência a efeitos maiores em estudos que utilizavam preparação mais extensa, períodos mais estruturados de administração e integração e modelos psicoterapêuticos não rigidamente padronizados. Entretanto, diferenças entre subgrupos não demonstraram necessariamente

significância estatística, reforçando a necessidade de ensaios comparativos específicos (Anderson, et al 2026).

A questão da sustentabilidade possui ainda dimensão econômica e organizacional. A possibilidade de produzir melhora após poucas administrações poderia, teoricamente, reduzir a necessidade de uso diário de medicamentos em determinados pacientes. Contudo, as sessões exigem profissionais treinados, ambiente adequado, preparação, acompanhamento durante várias horas e integração posterior. Assim, a comparação de custo-efetividade deverá considerar toda a estrutura necessária e não apenas a quantidade de doses farmacológicas (Chisamore, et al 2024).

A implementação clínica também depende de regulamentação, treinamento e protocolos de segurança. Os resultados obtidos em centros especializados não podem ser simplesmente transferidos para serviços sem estrutura para monitorização cardiovascular, manejo de emergências ou acompanhamento psiquiátrico. A experiência psicodélica exige ambiente protegido e profissionais capazes de reconhecer alterações físicas e psicológicas potencialmente relevantes (Romeo, et al 2024).

Tabela 6 – Dimensões fundamentais para segurança da psicoterapia assistida por psilocibina

Dimensão	Estratégia de segurança
Seleção do paciente	Avaliação psiquiátrica e clínica abrangente
Risco cardiovascular	Avaliação de fatores cardiovasculares e monitorização durante a sessão
Risco psiquiátrico	Exclusão/avaliação criteriosa de condições de maior risco
Preparação	Orientação sobre possíveis efeitos e estabelecimento de vínculo
Administração	Ambiente controlado e equipe treinada
Monitorização	Observação contínua durante a experiência
Integração	Acompanhamento psicoterapêutico após a sessão
Seguimento	Avaliação longitudinal de sintomas e eventos adversos
Emergências	Disponibilidade de protocolos e recursos para intervenção

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

A psicoterapia assistida por psilocibina também deve ser diferenciada do uso recreativo ou não supervisionado de psicodélicos. Os resultados científicos disponíveis foram obtidos em condições controladas, com seleção dos participantes, preparação, supervisão profissional e acompanhamento estruturado. Portanto, os resultados dos ensaios clínicos não sustentam a

ideia de que o uso não supervisionado da substância reproduza os benefícios observados nos estudos (Kaminski, et al 2024).

Outro aspecto importante é a necessidade de avaliar desfechos além do escore depressivo. Estudos recentes têm analisado ansiedade, funcionamento psicossocial, qualidade de vida, flexibilidade psicológica e bem-estar. A avaliação multidimensional é relevante porque uma intervenção pode reduzir sintomas sem necessariamente restaurar plenamente o funcionamento social e ocupacional. Estudos futuros devem, portanto, incorporar desfechos clínicos e funcionais de longo prazo (Goodwin, et al 2023).

A literatura também sugere que os efeitos psicológicos podem ultrapassar a redução direta dos sintomas. Experiências de significado pessoal, mudanças na perspectiva de vida e alterações em padrões cognitivos foram descritas em estudos de seguimento. Entretanto, não é possível assumir que experiências subjetivas intensas sejam necessárias para a resposta antidepressiva, nem que determinado conteúdo experiencial seja universalmente benéfico. A relação entre experiência subjetiva e resultado clínico permanece objeto de investigação (Carhart-Harris, et al 2022).

A integração psicoterapêutica apresenta, portanto, potencial para transformar uma experiência transitória em processo terapêutico mais amplo. O objetivo não deve ser simplesmente interpretar a experiência psicodélica, mas auxiliar o paciente a identificar mudanças clinicamente úteis e incorporá-las à vida cotidiana. Ainda assim, não existe evidência suficiente para afirmar que uma única modalidade psicoterapêutica seja superior às demais, reforçando a necessidade de estudos comparativos (Chisamore, et al 2024).

Por fim, a evidência acumulada entre 2020 e 2026 sustenta uma perspectiva promissora, porém ainda investigacional, para a psicoterapia assistida por psilocibina no transtorno depressivo maior. Os dados apontam para efeito antidepressivo rápido e clinicamente relevante em diversos estudos, inclusive em depressão resistente, enquanto a segurança parece aceitável quando a intervenção é realizada em ambientes controlados e com seleção adequada. As principais lacunas concentram-se na padronização da psicoterapia, na generalização para populações mais amplas, no cegamento dos ensaios e na determinação da duração real dos benefícios (Menon, et al 2025).

4 CONCLUSÃO

A psicoterapia assistida por psicodélicos, especialmente aquela associada à psilocibina, apresenta evidências crescentes de eficácia no tratamento do transtorno depressivo maior. Diferentes ensaios clínicos e metanálises demonstram redução relevante dos sintomas depressivos, frequentemente observada de maneira rápida após a administração. Os resultados são particularmente promissores em pacientes com depressão resistente ao tratamento, embora ainda não permitam considerar a intervenção como substituta universal das estratégias terapêuticas atualmente estabelecidas.

A segurança depende diretamente da seleção adequada dos pacientes, da preparação psicológica, do ambiente controlado, da presença de profissionais treinados e do acompanhamento durante e após a experiência psicodélica. Eventos como cefaleia, náusea, tontura, ansiedade e alterações cardiovasculares podem ocorrer, geralmente de maneira transitória, mas exigem monitorização. Pacientes com determinadas condições psiquiátricas ou clínicas foram frequentemente excluídos dos ensaios, limitando a extrapolação dos resultados.

A psicoterapia constitui componente essencial do modelo estudado, especialmente por meio das etapas de preparação, suporte durante a administração e integração posterior. Entretanto, os protocolos apresentam grande heterogeneidade, dificultando a identificação dos componentes psicoterapêuticos responsáveis por maior benefício. A sustentabilidade da resposta também permanece variável, com estudos demonstrando manutenção dos efeitos durante meses e outros indicando redução progressiva dos benefícios ao longo do seguimento.

Dessa forma, a psicoterapia assistida por psilocibina representa uma abordagem terapêutica promissora para o transtorno depressivo maior, mas sua consolidação depende de evidências adicionais. Estudos multicêntricos, amostras maiores, acompanhamento prolongado, protocolos psicoterapêuticos padronizados e avaliação sistemática de segurança são necessários para estabelecer sua efetividade em diferentes populações. A continuidade da investigação deverá determinar quais pacientes apresentam maior benefício, quais estratégias psicoterapêuticas são mais adequadas e por quanto tempo os efeitos podem ser sustentados.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, et al. Psychological therapy quantity and depressive symptom reduction in psychedelic-assisted therapy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2026.

ANDERSON, et al. Which psychotherapy model should be used in psilocybin treatment for depression? *PubMed*, 2025.

CARHART-HARRIS, Robin L. et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 15, p. 1402-1411, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2032994.

CARHART-HARRIS, Robin L. et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: prospective 12-month follow-up. *PubMed*, 2022.

CHEN, Mu-Hong et al. The association between diverse psychological protocols and the efficacy of psilocybin-assisted therapy for clinical depressive symptoms: a Bayesian meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 2024.

CHISAMORE, Noah et al. Protocols and practices in psilocybin assisted psychotherapy for depression: a systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, v. 176, p. 77-84, 2024. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2024.05.051.

COPA, Débora et al. Predicting the outcome of psilocybin treatment for depression from baseline fMRI functional connectivity. *Journal of Affective Disorders*, v. 353, p. 60-69, 2024. DOI: 10.1016/j.jad.2024.02.089.

DAVIS, Alan K. et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, v. 78, n. 5, p. 481-489, 2021. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285.

GOODWIN, Guy M. et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 18, p. 1637-1648, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206443.

GOODWIN, Guy M. et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, v. 327, p. 120-127, 2023. DOI: 10.1016/j.jad.2023.01.108.

GOODWIN, Guy M. et al. Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacology*, v. 48, n. 10, p. 1492-1499, 2023. DOI: 10.1038/s41386-023-01648-7.

GOODWIN, Guy M. et al. The role of the psychedelic experience in psilocybin treatment for treatment-resistant depression. *PubMed*, 2025.

GOODWIN, Guy M. et al. Long-term efficacy of psilocybin with adjunct psychotherapy in treatment-resistant major depression: 6- and 12-month naturalistic follow-up of a phase 2b trial. *PubMed*, 2026.

KAMINSKI, Dana; REINERT, Justin P. The tolerability and safety of psilocybin in psychiatric and substance-dependence conditions: a systematic review. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 58, n. 8, p. 811-826, 2024. DOI: 10.1177/10600280231205645.

LEE, Harrison J. et al. Psilocybin's potential mechanisms in the treatment of depression: a systematic review. *Journal of Psychoactive Drugs*, v. 56, n. 3, p. 301-315, 2024. DOI: 10.1080/02791072.2023.2223195.

MENON, Vikas et al. Randomized controlled trials of psilocybin-assisted therapy in the treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 151, n. 5, p. 557-571, 2025. DOI: 10.1111/acps.13778.

METAXA, Athina-Marina; CLARKE, Mike. Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, v. 385, e078084, 2024. DOI: 10.1136/bmj-2023-078084.

RAISON, Charles L. et al. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.14530.

ROMEO, Bruno et al. Safety and risk assessment of psychedelic psychotherapy: a meta-analysis and systematic review. *PubMed*, 2024.

SUPPES, Trisha 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. *Journal of Affective Disorders*, 2025. DOI: 10.1016/j.jad.2025.119655.

SWIECZKOWSKI, Damian et al. Efficacy and safety of psilocybin in the treatment of major depressive disorder: a dose-response network meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Psychiatry Research*, v. 344, 116337, 2025. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.116337.

ZEIFMAN, Richard J. et al. Psychological flexibility as a mechanism of change in psilocybin-assisted therapy for major depression: results from an exploratory placebo-controlled trial. *PubMed*, 2024.