

Psicodélicos como estratégia terapêutica no transtorno depressivo resistente ao tratamento: novas abordagens em psiquiatria

Kauan de Matos Cardoso¹; 0009-0006-5546-1498

Giselle Alves de Faria¹; 0009-0008-0923-1573

Linykeer Campos Pereira ¹; 0009-0008-7735-7637

Rafaela Mendes Chaves; 0009-0001-9427-6029

Maria Eduarda do Nascimento Thuler; 0009-0008-5729-0164

Tássio de Faria Huguenin; 0000-0001-9778-9842

Sônia Cardoso Moreira Garcia; 0000-0002-5034-4106

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

Kauanmed@gmail.com (contato principal)

Resumo: O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno mental incapacitante que afeta de 10 a 20% da população. Entre os pacientes diagnosticados com TDM, uma parcela significativa não apresenta resposta adequada ao tratamento convencional, que usualmente envolve a combinação de dois medicamentos antidepressivos. Esses casos são conhecidos como Transtorno Depressivo Resistente ao Tratamento (TDRT), representam um desafio significativo na prática psiquiátrica moderna. Nesse contexto, emergem novas abordagens terapêuticas que sugerem o uso de fármacos psicodélicos: psilocibina e ketamina/esketamina, como possíveis alternativas promissoras para o manejo do TDRT. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura narrativa descritiva sobre o uso de psicodélicos: psilocibina e ketamina/esketamina, como estratégias terapêuticas no tratamento do TDRT. Esse estudo foi uma revisão de literatura narrativa que utilizou a base de dados PubMed. Foram utilizados os termos: "Depressive Disorder, Treatment-Resistant", "Psychopharmacology", "Psychotherapy", com os operadores booleanos "and", "or", "not". Os artigos selecionados estavam em inglês e foram publicados entre 2020 e 2025, conforme critérios de inclusão e exclusão. Foram encontrados 13 artigos, dos quais 7 foram selecionados após leitura prévia dos títulos e resumos. Os medicamentos psicodélicos ganharam relevância como novas estratégias terapêuticas para tratamento de transtornos. A psilocibina: psicodélico clássico de atuação agonista do receptor 5-HT. Esse fármaco promove uma maior concentração de glutamato, aumento da neurogênese e sinaptogênese, gerando no paciente portador TDRT uma atuação direta nos sintomas depressivos. Ketamina/esketamina são psicodélicos não clássicos da classe antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato e estão associados a uma rápida melhora dos sintomas depressivos e redução da ideação suicida. Esse fármaco realiza efeito em até 4 horas. A duração do efeito é curta, sendo sustentado por doses repetidas. No entanto, o uso desses medicamentos ainda não é consenso na literatura. Assim, psilocibina e ketamina/esketamina representam novas possibilidades terapêuticas promissoras para o TDRT, porém são necessários mais estudos para consolidar sua eficácia e a dose segura.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Resistente ao Tratamento. Psicofarmacologia. Psicoterapia.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno mental que afeta negativamente a capacidade funcional do indivíduo e acomete cerca de 10% a 20% das pessoas ao longo da vida (McMullen *et al.*, 2021). Nesse sentido, muitos tipos de medicamento têm os efeitos comprovados para o TDM, mas a exposição prolongada gera uma redução da resposta terapêutica com a não realização do efeito esperado. Com isso, pacientes que tem TDM que não respondem ao tratamento apropriado são portadores da “depressão difícil de tratar”, nomeados tecnicamente de Transtorno Depressivo Resistente ao Tratamento (TDRT) (Pozuelo Moyano *et al.*, 2025; Sforzini *et al.*, 2022).

O TDRT é por definição quando ocorre uma falha terapêutica de obter resultados positivos no tratamento com pelo menos o uso de dois fármacos convencionais antidepressivos. De maneira geral, os fármacos combinados mais usados para tratar a depressão são inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (ISRSNs) (Pozuelo Moyano *et al.*, 2025). O TDRT é comum, incapacitante ao portador e tem um tratamento mais caro em relação ao convencional de antidepressivos. Ademais, esse transtorno pode ser fatal, pois os pacientes portadores de TDRT apresentam maiores taxas de tentativa de suicídio (Sackeim *et al.*, 2024).

Com os avanços da psiquiatria, os medicamentos de ação psicodélica ganharam destaque para o tratamento de diversos transtornos psiquiátricos como novas abordagens terapêuticas (Rosenblat *et al.*, 2024). A psilocibina, um psicodélico clássico, tem demonstrado potencial para o tratamento da TDRT. Sua atuação é como agonista dos receptores 5-HT, relatado com associação da indução da plasticidade, exercendo efeito nos neurônios corticais. Nesse sentido, promove uma maior concentração de glutamato, aumento da neurogênese e sinaptogênese, gerando no paciente portador TDRT uma atuação direta nos sintomas depressivos. Assim, a psicoterapia assistida com psilocibina tem sido relacionada com os efeitos antidepressivos no tratamento desse transtorno (Korkmaz *et al.*, 2024; Rosenblat *et al.*, 2024). No entanto, evidências sobre a dose adequada para uso seguro deste psicodélico ainda não foram determinadas (Rosenblat *et al.*, 2024).



Dessa maneira, vale destacar Ketamina/esketamina que é um psicodélico não clássico. Assim, Ketamina e a esketamina, forma intranasal do fármaco, são medicamentos da classe antagonista do receptor N-metil-D-aspartato. A atuação inibitória desses receptores está associada a um grande aumento da neuroplasticidade, influenciando diretamente nos sintomas depressivos (Joneborg *et al.*, 2022; McMullen *et al.*, 2021; Sackeim *et al.*, 2024). Além disso, esses fármacos aparentam desenvolver uma melhora significativa e rápida dos sintomas da TDRT e, também, uma redução da tendência suicida. Ketamina/esketamina tem um alívio sintomático muito rápido, após 4h no organismo. No entanto, um fator de dificuldade seria a duração do efeito do medicamento. Apresentam uma duração curta, em torno de 2 a 4 semanas até o paciente ter recaídas (Joneborg *et al.*, 2022; McMullen *et al.*, 2021; Pozuelo Moyano *et al.*, 2025).

Diante disso, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura narrativa descritiva sobre o uso de psicodélicos: psilocibina e ketamina/esketamina, como novas estratégias terapêuticas no tratamento do transtorno depressivo resistente.

MÉTODOS

O presente estudo foi uma revisão de literatura narrativa descritiva, sem envolvimento de seres vivos. Utilizou-se a base de dados PubMed para consulta. Os termos de busca foram "Depressive Disorder, Treatment-Resistant", "Psychopharmacology", "Psychotherapy". Para o refinamento da busca foram utilizados os operadores booleanos: "and", "or", "not". Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, publicados no período entre 2021 e 2025, estudos de revisão sistemática com meta-análise e revisão de literatura. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, cartas ao editor, ensaios clínicos randomizados e artigos não pertinentes à temática proposta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca sistemática da literatura resultou em um total de 13 artigos científicos que abordavam o tema do uso de psicodélicos como estratégia terapêutica no tratamento do TDRT. Após leitura preliminar de títulos e resumos, 7 foram selecionados por sua relevância e atualidade. A escassez de estudos encontrados evidencia que o uso de



psicodélicos no TDRT é um tema recente e ainda pouco explorado pela comunidade científica. Esse dado demonstra a existência de uma lacuna na literatura que pode servir de estímulo para a realização de pesquisas futuras.

O TDRT é definido quando há uma falha terapêutica com o uso de dois medicamentos que apresentam mecanismos de ação diferentes, geralmente com ISRS e/ou ISRSNs. A literatura evidenciou que, diante dessa falha terapêutica de convencional, a probabilidade de resposta aos outros antidepressivos convencionais subsequentes é reduzida (Pozuelo Moyano *et al.*, 2025; Sackeim *et al.*, 2024). Nesse sentido, novas abordagens terapêuticas com o uso de medicamentos psicodélicos clássicos e não clássicos ganharam destaque para o tratamento de TDRT (Korkmaz *et al.*, 2024; Pozuelo Moyano *et al.*, 2025).

Os medicamentos de ação psicodélica são novas abordagens terapêuticas para diversos transtornos psiquiátricos e aparentam ter eficácia no tratamento de TDRT (Rosenblat *et al.*, 2024). Os medicamentos psicodélicos ou alucinógenos serotoninérgicos são substâncias com atuação agonista dos receptores 5-HT. Esses medicamentos atuam nas sinapses serotoninérgicas e no mecanismo de recompensa do cérebro, provocando algumas alterações. Essas alterações são: alucinações, ilusões visuais e alterações na percepção sensorial de maneira geral. Os medicamentos psicodélicos parecem ter um efeito antidepressivo com o aumento da liberação de glutamato e a própria ligação agonista nos receptores 5-HT promovem um efeito eficaz em tratamentos ansiolíticos e antidepressivos (Korkmaz *et al.*, 2024; Rosenblat *et al.*, 2024).

Um medicamento de efeito psicodélico é psilocibina. Esse fármaco tem a função de um psicodélico clássico, ou seja, atua como agonista dos receptores 5-HT. Esse fármaco aliado a psicoterapia assistida apresentou melhoria da gravidade da depressão autorrelatada (Korkmaz *et al.*, 2024; Rosenblat *et al.*, 2024) O uso da psilocibina com doses repetidas aparentou ter um efeito na diminuição da gravidade da depressão do indivíduo (Korkmaz *et al.*, 2024; Rosenblat *et al.*, 2024).

Nesse sentido, essa forma de atuação da psilocibina como agonista de receptores 5-HT foi relatado na literatura com associação na indução da plasticidade, exercendo



efeito nos neurônios corticais. Com isso, promove uma maior liberação de serotonina, dopamina, glutamato e o aumento da neurogênese e sinaptogênese, gerando no paciente portador TDRT uma atuação direta nos sintomas depressivos. (Korkmaz *et al.*, 2024; Rosenblat *et al.*, 2024) Dessa forma, o fármaco pode ter uma relação intrínseca com a diminuição da tendência suicida e no tratamento dos sintomas depressivos do indivíduo com TDRT. No entanto, não é um consenso na literatura quanto a definição da dose segura deste tipo de terapia e sobre a eficácia do medicamento no tratamento do TDRT. Apesar disso, o fármaco foi relatado na literatura como uma nova abordagem terapêutica promissora para o tratamento do transtorno depressivo resistente ao tratamento. (Korkmaz *et al.*, 2024; Rosenblat *et al.*, 2024)

Ademais, outro fármaco de efeito psicodélico ganhou destaque para tratamento de transtornos mentais que estão associadas a mudanças de mecanismos neurais: Ketamina ou esketamina. Ao agirem na inibição dos receptores de N-Metil-D-aspartato ketamina/esketamina são considerados psicodélicos não clássicos, pois os clássicos atuam como agonista dos receptores 5-HT. (Joneborg *et al.*, 2022; Korkmaz *et al.*, 2024; McMullen *et al.*, 2021). Com essa atuação inibitória desses receptores está associada a um grande aumento da neuroplasticidade sináptica, influenciando diretamente nos sintomas depressivos no qual a plasticidade está reduzida. Esse medicamento demonstrou a capacidade de realizar efeito em 4 horas dentro do organismo e a ação de reduzir significativamente os sintomas depressivos e a ideação suicida, podendo atuar diretamente na TDRT (Joneborg *et al.*, 2022; McMullen *et al.*, 2021)

Foi relatado na literatura que a duração do efeito da ketamina/esketamina é curta, cerca de 2 a 4 semanas até a recaída do paciente, sendo uma dificuldade para o tratamento do TDRT (McMullen *et al.*, 2021) No entanto, com a manutenção das doses repetidas o fármaco consegue realizar efeito por mais tempo. Apesar de ser um fármaco promissor que aparenta ter um efeito direto nos sintomas depressivos dos pacientes com TDRT, o uso deste medicamento ainda não é consenso na literatura. Vale ressaltar que há questionamentos sobre a sua eficácia e a dosagem segura. (Pozuelo Moyano *et al.*, 2025) Portanto, psilocibina e Ketamina/esketamina podem ter relação como novas abordagens terapêuticas promissoras em psiquiatria para o

tratamento do TDRT (Korkmaz *et al.*, 2024; McMullen *et al.*, 2021; Pozuelo Moyano *et al.*, 2025; Sackeim *et al.*, 2024).

CONCLUSÕES

Assim, o uso de medicamentos com efeito psicodélicos como psilocibina e ketamina/esketamina representam novas possibilidades terapêuticas promissoras para o tratamento do TDRT ao apresentarem possível eficácia quanto aos sintomas depressivos e tendência suicida. No entanto, para a consolidação desses medicamentos são necessários mais estudos para comprovação científica da eficácia e da dose segura desses medicamentos. Dessa forma, este trabalho não se esgota em si mesmo, mas busca instigar novas pesquisas acerca do tema.

REFERÊNCIAS

JONEBORG, I.; LEE, Y.; VINCENZO, J. D. DI; CEBAN, F.; MESHKAT, S.; LUI, L. M. W.; FANCY, F.; ROSENBLAT, J. D.; MCINTYRE, R. S. Active mechanisms of ketamine-assisted psychotherapy: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, Elsevier B.V. 15 out. 2022. Disponível em: [10.1016/j.jad.2022.07.030](https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.07.030). Acesso em: 22 de agosto de 2025.

KORKMAZ, N. D.; CIKRIKCILI, U.; AKAN, M.; YUCESAN, E. Psychedelic therapy in depression and substance use disorders. **European Journal of Neuroscience**, John Wiley and Sons Inc. 1 jul. 2024. Disponível em: [10.1111/ejn.16421](https://doi.org/10.1111/ejn.16421). Acesso em: 22 de agosto de 2025.

MCMULLEN, E. P. et al. Strategies to Prolong Ketamine's Efficacy in Adults with Treatment-Resistant Depression. **Advances in Therapy**. Adis. 1 jun. 2021. Disponível em: [10.1007/s12325-021-01732-8](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01732-8). Acesso em: 23 de agosto de 2025

POZUELO MOYANO, B. et al. Systematic review of clinical effectiveness of interventions for treatment resistant late-life depression. **Ageing Research Reviews**. Elsevier Ireland Ltd. 1 maio 2025. Disponível em: [10.1016/j.arr.2025.102710](https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102710). Acesso em: 25 de agosto de 2025

ROSENBLAT, J. D. et al. Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. **Med**, v. 5, n. 3, p. 190- 200.e5, 8 mar. 2024. Disponível em: [10.1016/j.medj.2024.01.005](https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.005). Acesso em: 27 de agosto de 2025

SACKEIM, H. A.; AARONSON, S. T.; BUNKER, M. T.; CONWAY, C. R.; GEORGE, M. S.; MCALISTER-WILLIAMS, R. H.; PRUDIC, J.; THASE, M. E.; YOUNG, A. H.; RUSH, A. J. Update on the assessment of resistance to antidepressant treatment: Rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form-2 (ATHF-SF2). **Journal of**



4º Congresso Brasileiro
de Ciência e Saberes
Multidisciplinares

**tudo é
ciência**

11º Encontro de Extensão
Universitária do UNIFOA

**23 a 25
de outubro**

Submissões abertas até 07/09

Psychiatric Research, Elsevier Ltd. 1 ago. 2024. Disponível em: [10.1016/j.jpsychires.2024.05.046](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.05.046). Acesso em: 24 de agosto de 2025

SFORZINI, L. et al. A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. **Molecular Psychiatry**. Springer Nature, 1 mar. 2022. Disponível em: [10.1038/s41380-021-01381-x](https://doi.org/10.1038/s41380-021-01381-x). Acesso em: 23 de agosto de 2025