

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Instituto de Ciências Biológicas**

**Programa de Pós-Graduação em Neurociências**

Daniel Souza Lopes

**Tratamentos Psicodélicos na Depressão: Potencial Terapêutico, Desafios e Caminhos  
Futuros**

BELO HORIZONTE

2025

Daniel Souza Lopes

**Tratamentos Psicodélicos na Depressão: Potencial Terapêutico, Desafios e Caminhos  
Futuros**

Monografia de especialização apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como um dos requisitos para a obtenção do grau de Especialista em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo de Oliveira Guarnieri

BELO HORIZONTE

2025

043

Lopes, Daniel Souza.

Tratamentos psicodélicos na depressão: potencial terapêutico, desafios e caminhos futuros [manuscrito] / Daniel Souza Lopes. – 2025.

39 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientador(a): Prof. Dr. Leonardo de Oliveira Guarnieri.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Pós-graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Transtornos Mentais. 3. Transtorno Depressivo Maior. 4. Psilocibina. 5. Banisteriopsis. I. Guarnieri, Leonardo de Oliveira. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### **Tratamentos Psicodélicos na Depressão: Potencial Terapêutico, Desafios e Caminhos Futuros.**

**DANIEL SOUZA LOPES**

Monografia submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, como requisito para obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS.

Aprovada em 28 de fevereiro de 2025, pela banca constituída pelos membros:

Dr. Caio Martins de Castro  
UFMG

ME. Lara Monteiro Zanetti Mansk  
UFMG

Prof. Leonardo de Oliveira Guarnieri - Orientador  
UFMG

Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo de Oliveira Guarnieri, Professor Magistério Superior-Substituto**, em 02/03/2025, às 18:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lara Monteiro Zanetti Mansk, Usuário Externo**, em 10/03/2025, às 18:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Caio Martins de Castro, Usuário Externo**, em 13/03/2025, às 17:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site



[https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3993870** e o código CRC **96692345**.

---

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela inspiração e pelo reencontro com Ele. A minha mãe e ao meu pai que vêm segurando a minha mão durante toda a minha vida e neste momento não faltaram. As minhas tias que são como outras mães para mim e continuam ao meu lado nos desafios. Aos meus amigos por me auxiliarem no equilíbrio, trazendo diversão e descanso. E por fim a minha amada Júlia, que sempre esteve aqui me ouvindo e me apoiando em toda jornada, se não fossem seus gestos de acolhimento e força eu não conseguiria.

## RESUMO

O presente estudo é uma revisão narrativa que explora o potencial terapêutico de substâncias psicodélicas, como a psilocibina e a ayahuasca, no tratamento da depressão, especialmente em casos onde os métodos tradicionais se mostraram ineficazes..A análise abrangeu os mecanismos de ação dessas substâncias, seus efeitos na neuroquímica cerebral e as experiências subjetivas associadas ao seu uso. Além disso, foram discutidas as barreiras sociais e culturais que limitam a aceitação e o uso terapêutico desses tratamentos no Brasil. Os resultados indicam que, apesar dos desafios, os tratamentos psicodélicos apresentam um potencial significativo para a abordagem da depressão, oferecendo uma nova perspectiva que pode complementar ou substituir os tratamentos convencionais.

**Palavras-chave:** Tratamentos psicodélicos; Psilocibina; Ayahuasca; Depressão; Saúde mental; Transtornos psiquiátricos; Neurociência; Transtorno Depressivo Maior; Depressão Refratária.

## **ABSTRACT**

The present study explores the therapeutic potential of psychedelic substances, such as psilocybin and ayahuasca, in the treatment of depression, especially in cases where traditional methods have proven ineffective. The analysis covered the mechanisms of action of these substances, their effects on brain neurochemistry, and the subjective experiences associated with their use. Additionally, social and cultural barriers that limit the acceptance and therapeutic use of these treatments in Brazil were discussed. The results indicate that, despite the challenges, psychedelic treatments present significant potential for addressing depression, offering a new perspective that can complement or replace conventional treatments.

**Keywords:** Psychedelic treatments; Psilocybin; Ayahuasca; Depression; Mental health; Psychiatric disorders; Neuroscience; Major Depressive Disorder; refractory depression.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Tabela com as classificações e principais efeitos adversos de alguns antidepressivos

20

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2 OBJETIVO</b>	<b>12</b>
2.1 Objetivo geral	12
<b>3 METODOLOGIA</b>	<b>13</b>
<b>4 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>14</b>
4.1 O Transtorno Depressivo Maior	14
4.2 A Neuroanatomia da Depressão	15
4.3 Farmacologia dos antidepressivos	19
4.4 A Hipótese Neurotrófica da Depressão e os Alucinógenos	23
4.4.1 Neurotrofinas e Plasticidade	24
4.4.2 Ayahuasca e Cogumelos Mágicos	25
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>33</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Na Grécia antiga, Hipócrates observou que o medo e a tristeza persistentes levavam à melancolia (Hipócrates apud Dalgalarondo, 2018). Essa observação ressalta a natureza duradoura da depressão. Ao longo da história, a depressão tem se transformado em termos de intensidade, significado e prevalência, mas sempre como um estado melancólico, inerente à espécie humana. (Berrios, G. E., 2012).

Síndromes e reações depressivas costumam surgir após perdas significativas de objetos simbólicos importantes, como familiares, emprego, amigos, bens, entre outros (Dalgalarondo, 2018). De acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V, 2013), os transtornos depressivos caracterizam-se por:

“Tristeza suficientemente grave ou persistente para interferir no funcionamento e, muitas vezes, para diminuir o interesse ou o prazer nas atividades. A causa exata é desconhecida, mas provavelmente envolve hereditariedade, alterações nos níveis de neurotransmissores, alteração da função neuroendócrina e fatores psicossociais. E o diagnóstico baseia-se na história.”

(DSM-V, 2013)

Além dessa caracterização, existe ainda, uma crescente tendência na comunidade científica de adotar uma perspectiva “espectral”, onde os transtornos mentais são vistos mais como um continuum em vez de categorias fixas. Todavia, para este estudo, trataremos do Transtorno Depressivo Maior (TDM) e suas variações, utilizando o critério definido pelo DSM-V.

Este estudo introduz-se a partir dos impactos em diversas áreas humanas provocados pela pandemia global da COVID-19, dentre elas a saúde mental. Em 2022 a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou um resumo científico da prevalência global de ansiedade e depressão durante o primeiro ano da pandemia. Os dados apontam um aumento de 25% de casos em todo o mundo (OMS, 2022). No Brasil, o portal do Ministério da Saúde informa que a prevalência da depressão ao longo da vida é de aproximadamente 15,5%. Esses dados destacam a urgência de se desenvolver mais programas de apoio psicossocial embasados em pesquisas relacionadas à saúde mental.

Dentre as abordagens terapêuticas encontradas para tratar a depressão e os transtornos relacionados, a farmacologia possui grande destaque. Atualmente os tratamentos para depressão envolvem o uso de medicamentos inibidores de recaptação de noradrenalina-dopamina, como a bupropiona; moduladores de serotonina, como mirtazapina e trazodona; e inibidores de recaptação de serotonina-noradrenalina como a venlafaxina e duloxetina (Coryell, 2021). Além dos fármacos, o tratamento psicoterapêutico individual ou em grupo, tem sido amplamente recomendado (DSM-V, 2013).

Tais abordagens farmacológicas, porém, apresentam limitações como a incidência de cerca de 30% de pacientes refratários, ou seja, que não apresentam melhoras ao tratamento, mesmo com abordagens que envolvam polifarmácia (Rush et.al, 2006; Figuee et.al, 2022;). Nesse sentido, pesquisas que investigam novos medicamentos, dentre os quais os psicodélicos, têm um papel fundamental no avanço do entendimento e tratamento dessa psicopatologia. Terapias psicodélicas, têm se mostrado como possíveis alternativas para pacientes resistentes à medicação, apresentando em muitos casos, superioridade em relação às drogas atualmente adotadas no tratamento de distúrbios psiquiátricos (Nour & Carhart-Harris, 2017). Além disso, elas parecem ter vantagens adicionais, como alívio rápido dos sintomas e tratamento químico limitado a poucas doses administradas durante protocolos de tratamento com duração de algumas semanas a poucos meses (Silva, Costa & Silva, 2022).

Os esforços do presente estudo voltaram-se para as pesquisas com o agente ativo Psilocibina e Ayahuasca, popularmente conhecidos como Cogumelos Mágicos e Santo Daime respectivamente (Silva, Costa & Silva, 2022). Sobre os efeitos terapêuticos das substâncias, podemos dividi-los em duas dimensões. A primeira é a dimensão fisiológica que é descrita como o efeito direto da intervenção no cérebro, nesse caso, pode-se afirmar que os efeitos estão relacionados principalmente à presença de substâncias agonistas dos receptores de serotonina 5HT1A, 5HT2A e 5HT2C, além da N-dimetiltriptamina (DMT), presente em vários alucinógenos (Nour & Carhart-Harris, 2017). Ou seja, considerando os mecanismos fisiológicos conhecidos na depressão, pode-se observar que a relação serotoninérgica com as drogas no sistema nervoso continua sendo um ponto essencial de observação. Já a segunda dimensão, é a psicológica, descrita como a experiência subjetiva relatada pelo indivíduo, como as alucinações visuais e auditivas, perturbação da autoconsciência, experiências de dissolução do eu e experiências místicas (Nour & Carhart-Harris, 2017).

Ademais, mesmo com os avanços e vantagens presentes nos tratamentos psicodélicos, a psicoterapia parece ter um papel chave na potencialização dos resultados (Domínguez-Clavé et.al, 2016). A administração dessas substâncias, parece auxiliar na descentralização, ou

“desfusão” cognitiva, que é um mecanismo presente em abordagens que têm como prática a atenção plena (Domínguez-Clavé et.al 2016). Essa “desfusão” (capacidade de observar os próprios pensamentos e o self com certo distanciamento) pode ser o mecanismo comum subjacente à eficácia de diferentes tratamentos psicológicos para a depressão (Domínguez-Clavé et.al 2016). Tais achados parecem demonstrar que o tratamento conjunto é de suma importância para ajudar no tratamento do Transtorno Depressivo Maior, auxiliando o paciente a levar uma vida mais significativa, com ações compromissadas, que podem incluir tanto a adesão ao tratamento químico, como o desenvolvimento de comportamentos mais adaptados e flexíveis ao meio (Domínguez-Clavé et.al 2016).

Faz-se também importante o levantamento dos aspectos sociais, culturais e históricos relacionados ao uso dessas substâncias. Os seres humanos têm feito o uso de drogas alucinógenas durante toda a sua história, sendo estas utilizadas para diversos fins, como, rituais religiosos, autoconhecimento e auxílio à caça (Silva, Costa & Silva, 2022). Por diversas razões, que também estariam ligadas a fatores sociais e políticos, houve uma pausa de quase quatro décadas nas pesquisas sobre os efeitos dessas drogas, mas finalmente estamos novamente interessados no potencial clínico dos psicodélicos no que diz respeito ao tratamento de transtornos psiquiátricos (Silva, Costa & Silva, 2022).

Portanto, o presente trabalho se apresenta como uma revisão narrativa, sob a ótica das neurociências e da psicologia, com o intuito de discutir o desenvolvimento ou melhor dizendo, o "estado da arte", das pesquisas relacionadas ao tratamento de transtornos psiquiátricos por meio de agentes alucinógenos. Pretende-se também, utilizar desse recurso acadêmico para enriquecer a discussão das barreiras moralistas e sociais que impedem o avanço da investigação científica desse assunto no Brasil, promovendo um olhar crítico sobre o tratamento em saúde mental, além da preocupação com o acesso da população de modo a contribuir para uma repercussão benéfica para a sociedade.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo geral**

O presente trabalho tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, o potencial terapêutico das substâncias psicodélicas, com ênfase na psilocibina e na ayahuasca, no tratamento do transtorno depressivo maior, especialmente em casos refratários aos tratamentos convencionais. Além disso, busca-se discutir os mecanismos neurobiológicos envolvidos, as experiências subjetivas associadas ao uso dessas substâncias, bem como os desafios éticos, sociais e culturais que limitam a sua aceitação e aplicação terapêutica no contexto brasileiro.

### 3 METODOLOGIA

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre o tema: utilização de substâncias psicoativas no tratamento de depressão, com o objetivo de explorar o potencial terapêutico das substâncias, especialmente em casos onde os métodos tradicionais se mostraram ineficazes, visando compreender os mecanismos de ação dessas substâncias, seus efeitos na neuroquímica cerebral e as experiências subjetivas associadas ao seu uso. A pesquisa abrangeu a neurociência cognitiva, proporcionando uma melhor compreensão do tema e identificando lacunas na área. A revisão narrativa permite identificar temáticas, relacioná-las com estudos anteriores e apontar novas perspectivas, sendo organizada de forma sistematizada e metodológica (Brum et al., 2015).

Para responder à questão: "Quais são os mecanismos neurobiológicos e cognitivos que estão envolvidos no potencial terapêutico do uso de substâncias psicodélicas, como alternativa ao tratamento dos casos de transtorno depressivo maior?", foram consultadas a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), as bases de dados LILACS, SciELO e Pubmed, além de materiais recomendados por especialistas na área. As referências selecionadas estavam em inglês e português. Em dezembro de 2023, foi realizada uma busca avançada utilizando os termos delimitadores: ayahuasca, depression, psilocybin depression, psychedelic treatment, neurobiology of psychedelics, sem recorte temporal.

Todos os periódicos identificados foram mapeados e fichados. Após essa etapa, foi feita a leitura dos artigos pelos resumos, pois alguns materiais não estavam diretamente relacionados ao tema abordado, discutindo outros aspectos das neurociências. Os artigos analisados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: ter resumo completo na base de dados, estar disponível gratuitamente ou através do acesso da UFMG, em português e/ou inglês, e ter o tema central relevante para esta revisão narrativa. Livros, manuais e programas indicados por especialistas foram adquiridos, e após análise, foram selecionados os capítulos de maior importância para responder às questões e elaborar o trabalho.

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 O Transtorno Depressivo Maior

Ao falarmos sobre o Transtorno Depressivo Maior (TDM), ressalta-se o fato de existirem classificações importantes que versam sobre o caráter primário ou secundário do transtorno depressivo, como por exemplo a depressão secundária ao hipotireodismo ou ao parkinson (Dalgalarrondo 2018; Kandel, 2023;), porém, o presente trabalho irá se debruçar sobre o transtorno de humor depressivo como processo fisiopatológico independente.

Para esse tema, precisamos antes definir o que são as emoções e o humor. Muito brevemente, Kandel, (2023) afirma que elas são “[...] respostas transitórias, a um estímulo específico no ambiente”, para o ser humano a ameaça pode ser tanto externa, quanto interna, em seus processos cognitivos, como no pensar, no refletir, no antecipar. Claro, essas respostas não ocorrerão apenas diante de ameaças, mas também diante de estímulos prazerosos (Kandel, 2023). E quando esse estado se mantém ao longo do tempo, ele é chamado de humor (Kandel, 2023).

Sendo assim, a depressão é caracterizada como um transtorno do humor. Além do componente emocional, estão presentes sintomas relacionados à alterações fisiológicas, cognitivas e comportamentais. Aproximadamente 60% dos pacientes com depressão maior também sofrem de algum transtorno de ansiedade. Isso se dá, muito provavelmente, devido ao caráter estressor da ansiedade, que pode intensificar ou iniciar os quadros depressivos (Kandel, 2023).

Como citado na introdução deste estudo, o humor triste, a anedonia e a disforia são estados marcadamente presentes no TDM (Del Pino, 2003 apud Dalgalarrondo, 2018), mas salienta-se que ele se difere da tristeza normal ou do luto, pela sua gravidade, sua constante presença na vida do sujeito, e a duração associada com outros sintomas (DSM-V, 2013).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V, 2013), podemos identificar no TDM sintomas fisiológicos, como distúrbios do sono, insônia ou hipersonia, bem como alterações do apetite, perda de peso e falta de energia. No âmbito comportamental nós temos alterações da psicomotricidade, por vezes uma certa lentificação ou estupor e com menos frequência, há também a possibilidade de um comportamento extremamente agitado. Enquanto na esfera cognitiva, há alterações nos conteúdos dos pensamentos (pensamentos autodepreciativos de inutilidade e culpa além de impulsos e ideias suicidas) e nos processos dos pensamentos (maior dificuldade de concentração, pensamentos lentificados e prejuízos no campo da memória) (DSM-V, 2013). Existem ainda

os quadros de distímia, caracterizados como um estado mais “ameno”, com duração superior a dois anos, mas que não deixa de trazer sofrimento ao indivíduo. Já em cenários mais graves, também podem estar presentes, sintomas psicóticos, delírios e/ou alucinações, onde comumente os conteúdos refletem sentimentos de inutilidade e inferioridade (DSM-V, 2013).

A depressão é uma das condições que mais contribuem para a carga global das doenças relacionadas à saúde mental. Além de ser uma das principais causas de incapacidade no mundo, ela está associada a mortes prematuras por suicídio e por outras doenças crônicas (Brito et.al, 2022). Além disso, parece haver uma maior prevalência de depressão entre o sexo feminino. A literatura aponta para as mulheres como “duas vezes mais propensas a desenvolver depressão no curso da vida do que os homens.” (Brito et.al, 2022).

#### **4.2 A Neuroanatomia da Depressão**

Pode-se afirmar que o perfil genético de um indivíduo muito provavelmente irá impactar o curso da doença (Sullivan et.al, 2000; Lewis & Vassos, 2020; Zhao, 2020;) e sua sua herdabilidade varia entre 30% e 50% (Kendall, 2021). Trata-se de um distúrbio com alta poligenicidade e isso tem representado grandes desafios para o mapeamento genético. Estudos têm identificado genes envolvidos na inflamação, no crescimento neuronal, nas funções sináptica, e na fisiopatologia do transtorno (Kendall, 2021).

“O transtorno depressivo maior é multifatorial. Outros níveis de variação genética, como a metilação do DNA (Barbu et.al, 2020; Van Assche et.al, 2017b) e diferenças subsequentes na expressão gênica (Arloth et.al, 2015; Schiweck et al., 2020), assim como o comprimento dos telômeros (Lin, Huang, & Hung, 2016), influenciam o risco e a gravidade da depressão.”

(KENDALL, 2021)

Outro questionamento, é se existem diferenças na arquitetura genética do distúrbio que dependem do sexo biológico do indivíduo. A literatura aponta consistentemente para uma maior incidência em pessoas do sexo feminino. As principais hipóteses repousam sobre fases da vida e alterações hormonais, como a menarca, os períodos pré-menstruais, menopausa, puerpério e as funções dos esteróides reprodutivos (Steiner 2003; Soares, 2023;), além dos papéis sociais que as mulheres exercem, como responsabilidade de cuidado, dupla jornada, pressões sociais, entre outros, bem como a presença de estressores os quais estão expostas de forma prematura, como violências, abusos e estupro (Steiner, 2003). Porém, há ainda mais pergunta do que respostas a cerca do tema, sendo preciso haver mais estudos que possam

investigar de forma dialética a relação entre ambiente e genética, explorando as variáveis culturais de gênero e as biológicas de sexo.

Como visto, o transtorno depressivo maior (TDM) possui caráter multifatorial, sendo portanto um fenômeno complexo de se pesquisar, entretanto, a literatura tem apontado para algumas mudanças estruturais mais relevantes para o entendimento do tema. Estudos de neuroimagem têm revelado informações importantes acerca do TDM, apesar de não rastream de forma específica as alterações que poderiam nos dar um critério diagnóstico (Davidson et.al, 2002; Lima-Ojeda et.al 2017; Kandel, 2023). Todavia, há alguns dados importantes a serem considerados. Por meio de um estudo de metanálise realizado em 2009, Koolschijn e colaboradores averiguaram que pesquisas de ressonância magnética sugerem uma redução no volume total do cérebro na depressão e em 2012 Bora e colaboradores, relataram sobre a atrofia da substância cinzenta em cérebros depressivos.

Outra estrutura que tem sido foco de investigação é o córtex cingulado anterior (CCA), suas porções funcionais rostrais e ventrais possuem conexões com a amígdala, com o córtex pré-frontal, hipocampo, ínsula anterior e núcleo accumbens, regiões conhecidas por estarem relacionadas às emoções e à memória (Kandel, 2023). Pessoas com transtornos de humor demonstram mudanças neuroanatômicas e funcionais em ambas as porções, todavia, nos episódios de TDM a subdivisão rostral, demonstra maiores alterações, como diminuição da atividade metabólica, alteração na conectividade funcional, entre outras. Além disso, parece haver uma correlação entre a diminuição da atividade no giro cingulado subgenual e o sucesso do uso de antidepressivos (Lima-Ojeda et.al, 2017).

A amígdala, reconhecida por seu papel no processamento de emoções negativas, e o hipocampo, importante na formação das memórias, são áreas que também estariam ligadas ao transtorno (Kandel, 2023). É comum encontrar em pacientes depressivos uma área hipocampal reduzida e uma amígdala aumentada tanto em área quanto em atividade (Koolschijn et.al 2009). A diminuição do hipocampo é, em grande parte, resultado de alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Eixo HPA), que leva à liberação excessiva de glicocorticoides, como o cortisol. Esses glicocorticoides, em níveis elevados e por longos períodos, podem ser tóxicos para as células do hipocampo, levando à sua atrofia e diminuição de volume (Koolschijn et.al 2009). Ainda na amígdala, além das mudanças anatômicas, pode-se verificar uma significativa redução do transportador de serotonina 5-HTT em pessoas com TDM (Lima-Ojeda et.al, 2017).

Há também evidências de alterações no córtex pré-frontal. Essa região pode ser dividida em três porções e suas respectivas alterações na fisiopatologia depressiva

(Lima-Ojeda et.al, 2017). No TDM, a porção ventromedial demonstra um aumento do fluxo sanguíneo e redução da substância cinzenta, ela parece cumprir a função de mediadora da ansiedade e das ruminações depressivas. A área orbital lateral possui atividade aumentada em pessoas depressivas, tendo como função suprimir ou modular as respostas emocionais. E por fim a área dorsolateral, tendo sua atividade metabólica diminuída, apresentando redução da substância cinzenta e participando da interligação com a porção dorsal do córtex anterior do cíngulo em vias cognitivas, relacionada portanto, em partes, a apatia, a lentificação psicomotora e alterações da atenção e da memória de trabalho, características que são bem marcadas na depressão (Lima-Ojeda et.al, 2017).

Outra hipótese investigada por diversos autores seria a ligação entre o sistema endócrino e a química cerebral (Brambilla, 2000). O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é um sistema fisiológico fundamental, responsável pela regulação da resposta ao estresse no organismo, desempenhando um papel crítico na sua homeostase. (Brambilla, 2000; Kandel, 2023; ). A sequência de eventos no eixo HPA começa com o hipotálamo que ao detectar sinais de estresse no ambiente irá liberar na corrente sanguínea o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que por sua vez chegará até a hipófise, que terá como resposta a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Esse por sua vez então viaja pela corrente sanguínea até as glândulas adrenais. Em resposta ao ACTH, as glândulas adrenais produzem e liberam hormônios chamados glucocorticoides, sendo o principal deles o cortisol, o produto final do eixo HPA, que irá desempenhar uma série de importantes funções corporais, como a regulação do metabolismo, o controle da resposta imunológica e a regulação do estresse (Brambilla, 2000; Kandel, 2023; )

Alguns fatores ambientais, principalmente em fases prematuras, como histórico de maus-tratos na infância, podem estar associados a desregulação do eixo HPA, culminando em altos níveis de cortisol (Lima-Ojeda et.al, 2017). Esse estresse precoce na vida tem sido associado à disfunção de longo prazo do eixo e em mudanças comportamentais (Lima-Ojeda et.al, 2017). Outros achados apontam ainda que o eixo HPA estaria envolvido em mudanças cerebrais micro e macro-anatômicas, alterações cognitivas e comportamentais, além de influenciar receptores de neurotransmissores como o 5-HTT (Brambilla, 2000; Lima-Ojeda et.al, 2017; Kandel, 2023).

Mais recentemente, a leptina é outro fator que tem sido alvo de investigações. Tal substância possui um papel crucial no controle do apetite, no metabolismo energético e em várias outras funções fisiológicas, como na cognição, emoção, humor e comportamento, sendo também um componente importante na regulação do peso corporal e da saúde

metabólica. (Garza et.al, 2012). Fatores ambientais, como alto teor de gordura na dieta e estresse têm sido associados a mudanças na leptina. Foi sugerida uma ligação entre condições ambientais, plasticidade hipotalâmica, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e leptina; onde o BDNF parece funcionar como mediador, ou seja, fatores ambientais alteram a produção de BDNF, que por sua vez altera a plasticidade do hipotálamo, que está relacionado à funções básicas como apetite, sono, resposta ao estresse e equilíbrio hormonal, modificando a maneira como ele responde à leptina. (Garza et.al, 2012). Em um estudo com roedores, de Garza e colaboradores (2012), encontrou-se uma redução da neurogênese hipocampal causada por estresse e mediada pelo eixo HPA. Os pesquisadores afirmaram que a administração crônica de leptina teria resultado em uma melhora dos sintomas depressivos e na neurogênese hipocampal.

Outro aspecto a ser citado no desenvolvimento do TDM são as funções desempenhadas pelas monoaminas. A serotonina, noradrenalina e dopamina, são importantes monoaminas, presentes desde o neurodesenvolvimento, e que cumprem importante papel na fisiopatologia do transtorno (Kandel, 2023). Essas substâncias são sintetizadas no tronco encefálico, em áreas como o mesencéfalo e área tegmentar ventral, mais especificamente nos corpos celulares e axônios serotoninérgicos e noradrenérgicos que possuem projeções descendentes para a medula espinal, o que produz grandes respostas coordenadas relacionadas a vigília, motivação, atenção entre outras (Kandel, 2023). Vários pacientes depressivos apresentam diminuições nos níveis sinápticos de monoaminas, e é nesse dado que a maioria dos antidepressivos se apoiam para o tratamento, realizando o bloqueio de transportadores de monoaminas, aumentando suas concentrações e biodisponibilidade na fenda sináptica (Yu et.al, 2014; Suri et.al, 2015; Kandel, 2023).

Por fim, uma revisão sistemática conduzida por Kennis e colaboradores (2019) avaliou pesquisas que buscavam investigar biomarcadores envolvidos no Transtorno Depressivo maior. A partir desses levantamentos, verificou-se uma certa escassez de evidências prospectivas para a maioria dos biomarcadores que predizem o início e a recorrência do TDM (Kennis et.al 2019). Esse estudo revela uma importante ressalva e aponta para os problemas que podem estar envolvidos na pesquisa sobre a fisiopatologia da depressão. Os dados demonstram que é necessário maior exigência na qualidade das pesquisas que são relativas ao estudo de biomarcadores. Além disso, o entendimento do transtorno pode ser enriquecido quando em combinação com a investigação de fatores psicossociais (Kennis et.al 2019).

### 4.3 Farmacologia dos antidepressivos

Atualmente no tratamento do transtorno depressivo maior, há três tipos de terapias mais utilizadas: a farmacoterapia, a psicoterapia e a eletroconvulsoterapia (Kandel, 2023). A primeira será de nosso maior interesse, pela sua relevância no presente estudo. Como dito anteriormente, a teoria das monoaminas embasam o desenvolvimentos de fármacos direcionados ao tratamento do TDM (Hamon, 2013; Kandel, 2023). Pode-se afirmar que quanto menor a disponibilidade sináptica dessa classe de neurotransmissores, menor a probabilidade de ocorrer uma resposta “positiva” em termos de comportamento, cognição e humor. (Kandel, 2023; Yu et.al, 2014; Hamon, 2013; Suri et.al, 2015). Para o estudo da depressão, os neurotransmissores mais considerados são a serotonina, noradrenalina e dopamina, sendo a serotonina a principal monoamina na fisiopatologia do transtorno; Kandel (2023) afirma que há uma variedade de receptores serotoninérgicos, cujas projeções “são as mais maciças e difusas do sistema monoaminérgico”.

O interesse nas monoaminas tem seu começo na década de 50, a partir da observação dos efeitos da reserpina, uma substância proveniente de um arbusto, utilizada no tratamento de hipertensão, entretanto, notou-se na época que tal substância induzia quadros de depressão (Bittencourt et.al, 2013; Kandel, 2023). Além disso, sabe-se que a serotonina, noradrenalina e dopamina são sintetizadas a partir de um aminoácido precursor, e um dos destinos dessas substâncias é serem metabolizadas pela enzima monoaminoxidase (MAO). (Kandel, 2023). A hipótese monoaminérgica para a depressão, surge, portanto, com a observação de que a reserpina, devido suas propriedades que alteram o funcionamento do transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2), faz com que os neurotransmissores permaneçam no citoplasma dos neurônios, onde são rapidamente degradados pela enzima MAO. Dessa forma, a ideia inicial dos pesquisadores foi construir fármacos que pudessem inibir a ação dessa enzima, protegendo as monoaminas da degradação e amenizando os sintomas da depressão e, de forma quase concomitante, descobriu-se que os tricíclicos poderiam prolongar a ação da noradrenalina e da serotonina, pois bloqueariam a sua recaptação e aumentam sua disponibilidade sináptica. (Gorenstein & Scavone, 1999; Moreno, Moreno & Soares, 1999; Kandel, 2023, 2004).

Até os anos 80 havia apenas duas classes de antidepressivos, os tricíclicos (ADTs) e os inibidores de monoaminoxidase (IMAOs). A iproniazida, um fármaco desenvolvido inicialmente para tratar tuberculose, tornou-se uma descoberta acidental para o tratamento da depressão. A partir de estudos iniciais foi possível averiguar seu potencial terapêutico no

tratamento da depressão como inibidor da monoaminoxidase (IMAO), todavia, devido aos efeitos adversos provocados, o seu uso foi abandonado. Em seguida, houve o aparecimento da imipramina, o primeiro antidepressivo tricíclico. (Gorenstein & Scavone, 1999; Moreno, Moreno & Soares, 1999). Com o tempo, a partir dos avanços da ciência, novas classes de antidepressivos foram surgindo, dessa vez sem os preocupantes efeitos colaterais dos heterocíclicos. (Gorenstein & Scavone, 1999; Moreno, Moreno & Soares, 1999).

Moreno, Moreno & Soares (1999) explicam que há dois modos possíveis de se classificar os antidepressivos, de acordo com suas propriedades farmacológicas ou de sua estrutura química. Os ADTs, por exemplo, são classificados como fármacos que possuem uma estrutura cíclica, os anéis benzênicos, se dividindo nos grupos de aminas secundárias e terciária, além de impedirem a recaptção de monoaminas, também têm efeito nos receptores muscarínicos (anticolinérgicos), histaminérgicos (sedativos) e adrenérgicos, contribuindo para seus efeitos colaterais. Os autores afirmam ainda que a maprotilina, considerada um antidepressivo tetracíclico, devido sua semelhança aos ADTs, deve ser abordada dentro da mesma classe. (Moreno, Moreno & Soares, 1999). Na atualidade, quanto aos medicamentos mais modernos, há uma predileção pela classificação de acordo com a ação farmacológica, a justificativa seria a utilidade na prática clínica e pelo fato de compartilharem estruturas em comum. (Moreno, Moreno & Soares, 1999).

A seguir uma tabela com as classificações e principais efeitos adversos de alguns antidepressivos:

CLASSIFICAÇÃO	FÁRMACOS	EFEITOS COLATERAIS
<b>Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)</b>	<p><b>Não seletivos e Irreversíveis:</b> iproniazida isocarboxazida tranilcipromina fenelzina</p> <p><b>Seletivos e Irreversíveis:</b> clorgilina (MAO-A)</p> <p><b>Seletivos e Reversíveis:</b> brofaromina moclobemida toloxatona befloxatona</p>	Hipotensão ortostática grave; diarreia; edema nos pés e tornozelos; hepatite; leucopenia; síndrome de Parkinson; anorexia; calafrios; constipação; boca seca. Efeito anticolinérgico; síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético; visão turva; mioclonias durante o sono; inquietação ou agitação; dificuldades no sono; disfunção sexual; sonolência; cefaléia leve; aumento de apetite e peso; aumento da sudorese;

		vertigens; tontura; cansaço ou fraqueza leve; abalos musculares ou tremores.
<b>Inibidores não seletivos de recaptura de monoaminas (ADTs)</b>	<b>Inibição mista de recaptura de 5-HT/NE:</b> imipramina; desipramina; clomipramina; amitriptilina; nortriptilina; doxepina; maprotilina	Boca seca; visão turva; obstipação e retenção urinária; aumento da frequência cardíaca; achatamento da onda T; hipotensão postural; tremores de mãos; sedação (principalmente amitriptilina e maprotilina); latência para lembrar; mioclonias; parestesias; dificuldade para encontrar palavras e gagueira; agitação.
<b>Inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS)</b>	fluoxetina; paroxetina; sertralina; citalopram; fluvoxamina	Gastrintestinais (náuseas; vômitos; dor abdominal; diarreia); psiquiátricos (agitação; ansiedade; insônia; ciclagem para mania; nervosismo); alterações do sono; fadiga; efeitos neurológicos (tremores; efeitos extrapiramidais); perda ou ganho de peso; disfunções sexuais; reações dermatológicas.
<b>Inibidores seletivos de recaptura de 5-HT/NE (ISRSN)</b>	venlafaxina; duloxetina	Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados com o uso da venlafaxina são: náuseas; tonturas; sonolência; com doses acima de 225 mg/dia podem aparecer sintomas como hipertensão; sudorese abundante e tremores.
<b>Inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2 (IRSA)</b>	nefazodona; trazodona	Cefaleia; boca seca; sonolência; náuseas; obstipação intestinal e ataxia; também foram relatados turvação de visão; dispepsia; fraqueza e “rash” cutâneo; queda nos níveis de pressão arterial; hipotensão postural; e bradicardia.
<b>Estimulantes da recaptura de 5-HT</b>	tianeptina	Predominantemente em náusea; constipação; dor abdominal; sonolência;

<b>(ERS)</b>		dores de cabeça; boca seca e tontura.
<b>Inibidores seletivos de recaptura de NE (ISRN)</b>	reboxetina; viloxazina	Taquicardia; impotência; hesitação ou retenção urinária; insônia; sudorese excessiva; obstipação intestinal; boca seca.
<b>Inibidores seletivos de recaptura de DA (ISRD)</b>	amineptina; bupropiona; minaprina	Entre os antidepressivos de nova geração, a bupropiona apresenta o menor potencial de indução de efeitos colaterais e a menor incidência de descontinuação do tratamento por intolerância. Os principais efeitos são: agitação; ansiedade; rash cutâneo; diminuição do apetite; boca seca e obstipação intestinal. Entretanto, o aumento do risco de indução de convulsões é maior que o de outros antidepressivos; e mais frequente com doses elevadas.
<b>Antagonistas de alfa-2 adrenerreceptores</b>	mianserina; mirtazapina	A mirtazapina apresenta boa tolerabilidade. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados são: sedação excessiva; ganho de peso (principalmente com o uso de doses baixas); boca seca; edema; obstipação intestinal; dispneia.

Fonte: Adaptado de Moreno, Moreno & Soares 1999

De todos os receptores de serotonina, noradrenalina e dopamina, apenas um (5-HT<sub>3</sub>) não é acoplado à proteína G, ela está ligada a cascatas de sinalização e alterações de longo prazo nas respostas dos neurônios pós-sinápticos, assim, os antidepressivos agiriam no funcionamento cerebral, nas respostas cognitivas e emocionais porque estariam influenciando direta ou indiretamente esses receptores acoplados à proteína G (Kandel, 2023). Os neurotransmissores, ao chegarem no terminal sináptico, terão dois destinos possíveis, serão degradados ou recaptados. Em ambos os casos, haverá a diminuição da transmissão naquele neurônio. Ou seja, de modo geral apesar das diversas classes e variedades dos antidepressivos,

é possível entender que o papel exercido por eles será modular o sistema monoaminérgico por várias vias, por exemplo impedindo recaptação dos neurotransmissores e conseqüentemente aumentando a sua biodisponibilidade na fenda sináptica e desencadeando portanto o aumento da atividade no neurônio pós-sináptico (Moreno, Moreno & Soares, 1999; Kandel, 2023; Bittencourt et.al, 2013).

Os fármacos atuais funcionam, mas há ainda 30% a 40% de refratários (Moreno, Moreno & Soares, 1999), e esse número é muito alto para ser ignorado. O que nos leva ao caminho desse estudo acerca do uso dos alucinógenos. A seguir apresentamos a hipótese neurotrófica da depressão e a sua relação com o tratamento psicodélico.

#### **4.4 A Hipótese Neurotrófica da Depressão e os Alucinógenos**

Desde a década de 1960, as drogas alucinógenas foram divididas em dois grupos principais: "alucinógenos serotoninérgicos clássicos" (ou psicodélicos) e "anestésicos dissociativos". Os psicodélicos atuam no sistema 5-HT como agonistas do receptor 5-HT<sub>2A</sub>, enquanto os anestésicos dissociativos, como a cetamina, agem no sistema glutamatérgico e não produzem a mesma "viagem" dos psicodélicos, embora ainda sejam considerados alucinógenos (de Gregório et.al, 2021).

Outros compostos, como o MDMA, são chamados de entactogênicos. Eles produzem efeitos psicotrópicos, mas com mecanismos de ação diferentes dos alucinógenos, sendo conhecidos por aumentar a sociabilidade em animais e humanos. (de Gregório et.al, 2021). Os psicodélicos são importantes no tratamento de transtornos psiquiátricos, como ansiedade e déficits cognitivos, interagindo com vários receptores do sistema 5-HT (de Gregório et.al, 2021; Silva, Costa & Silva, 2022). Drogas como LSD, psilocina, psilocibina e DMT têm efeitos comportamentais duradouros similares aos dos antidepressivos tradicionais, melhorando a aprendizagem associativa, especialmente em casos de transtorno depressivo maior. (de Gregório et.al, 2021; Silva, Costa & Silva, 2022; Kandel, 2023). No entanto, ainda não existe um protocolo padrão para avaliar os efeitos psicodélicos, com resultados sendo influenciados por diversos fatores, como o tipo de droga e modelo animal utilizados nos estudos (de Gregório et.al, 2021).

Os cogumelos *psilocybe* normalmente são usados de forma recreativa, porém, a intensificação das atitudes sociopolíticas contra tais substâncias, resultou na proibição desses cogumelos nos Estados Unidos e em outros países (Silva, Costa & Silva, 2022). Como consequência, as pesquisas e estudos sobre eles foram significativamente reduzidos, porém,

mais recentemente, a psilocibina e outros alucinógenos, têm sido estudados em ambientes psiquiátricos formais devido ao seu potencial valor médico (Silva, Costa & Silva, 2022). Atualmente, a psilocibina sintética está sendo testada em ensaios clínicos de Fase II na Europa e de Fase III nos Estados Unidos para tratar o Transtorno Depressivo Maior (TDM) unipolar e resistente ao tratamento (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005; de Gregório et.al, 2021; Silva, Costa & Silva, 2022).

No Brasil, a psilocibina está listada como uma substância psicotrópica controlada na lista F, de acordo com a Portaria Nº 344 de 12 de maio de 1998, que regulamenta os medicamentos e substâncias controladas, além de definir a lista de drogas ilícitas e seus precursores. Esta lista inclui substâncias como mescalina, DMT, triptamina, THC, psilocina, entre outras. No entanto, apesar da psilocibina ser considerada uma substância psicotrópica sujeita a controle, o fungo *Psilocybe*, do qual a substância pode ser extraída, não está mencionado na portaria (Silva, Costa & Silva, 2022). Assim, pode-se concluir que a psilocibina é proibida para uso quando isolada ou sintetizada, mas não em sua forma natural, uma vez que o uso de cogumelos alucinógenos não é explicitamente proibido por nenhuma lei. Acredita-se que essa tolerância ao uso natural dos cogumelos alucinógenos esteja ligada ao histórico-cultural do Brasil e à cultura indígena, cujos rituais religiosos tradicionalmente envolvem o consumo de plantas e fungos alucinógenos, e indo nessa mesma linha há a liberação da Ayahuasca para uso em rituais religiosos, acarretando um aumento significativo de adeptos do uso dessa bebida (Silva et al., 2022; Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005).

#### **4.4.1 Neurotrofinas e Plasticidade**

As neurotrofinas são um grupo de proteínas que desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e na sobrevivência dos neurônios. Elas atuam promovendo o crescimento, diferenciação e manutenção dos neurônios, além de desempenhar um papel importante na plasticidade sináptica, que é a capacidade do cérebro de se adaptar e se reorganizar em resposta a estímulos ambientais e experiências (Kandel, 2023, 2004). As neurotrofinas mais conhecidas incluem o fator de crescimento nervoso (NGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Essas proteínas desempenham papéis específicos em diferentes regiões do cérebro e em diferentes estágios do desenvolvimento neural, contribuindo para processos como a neurogênese, sobrevivência celular, maturação neuronal e plasticidade sináptica. (Lima-Ojeda et.al, 2017; Kandel, 2023). Há evidências de que fatores como BDNF têm sido associadas à síndrome depressiva (Castrén, Võikar & Rantamäki, 2007). Um curioso achado sobre a expressão desse fator, aponta que quando negativamente

influenciado pelo estresse, ele induz atrofia no hipocampo e no córtex pré-frontal (Lima-Ojeda et.al, 2017), corroborando com os achados sobre a neuroanatomia da depressão, anteriormente citados.

Foi observada também uma relação complexa entre BDNF-receptor tirosina quinase B (TrkB) e a transmissão e função de 5-HTT (Lima-Ojeda et.al, 2017), estudos apontam que alguns antidepressivos agem na ativação e sinalização de TrkB dentro de uma hora após sua administração (Castrén, Vöikar e Rantamäki, 2007). Mas há ressalvas sobre essa teoria, já que um déficit de BDNF sozinho seria insuficiente como explicação para depressão (Lima-Ojeda et.al, 2017), além disso, apesar dos achados apontarem uma relação entre BDNF e ação antidepressiva, não há evidências suficientes de que um nível menor de BDNF possa provocar efeitos semelhantes à depressão (Castrén, Vöikar e Rantamäki, 2007).

Tratamentos para TDM que são bem-sucedidos tendem a promover a plasticidade neuronal, ativando sistemas de fatores neurotróficos e restaurando a função e o humor dessa rede prejudica pelo transtorno (Castrén, Vöikar e Rantamäki, 2007). Agonistas do receptor 5-HT<sub>2A</sub>, como dos psicodélicos, estimulam a expressão de genes como c-fos, egr-1 e egr-2, responsáveis pela codificação de fatores de transcrição envolvidos na plasticidade sináptica (Castrén, Vöikar e Rantamäki, 2007; de Gregório et.al, 2021; Domínguez-Clavé et.al, 2016; Kandel, 2023;) e provocam um aumento na expressão do BDNF (de Gregório et.al, 2021; Domínguez-Clavé et.al, 2016). Quando olhamos para os achados com a psilocibina, vemos que seu potencial terapêutico parece estar ligado justamente à capacidade de influenciar a plasticidade cerebral, proporcionando benefícios que persistem além do período de ingestão (de Gregório et.al, 2021; Lowe et.al 2021). Domínguez-Clavé et.al (2016) afirma que o DMT, que está presente no chá de Ayahuasca, pode estimular a liberação de BDNF e a neurogênese, promovendo a plasticidade neural. A farmacologia das  $\beta$ -carbolinas também pode contribuir para esses efeitos, uma vez que elas inibem a MAO e aumentam as concentrações de monoaminas na sinapse. (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005; Domínguez-Clavé et.al, 2016;).

#### **4.4.2 Ayahuasca e Cogumelos Mágicos**

A Ayahuasca é uma bebida de origem indígena, feita a partir da infusão das folhas do arbusto *Psychotria viridis* e do cipó *Banisteriopsis caapi*, popularmente conhecidos como Chacrona ou Rainha e Jagube ou Mariri respectivamente. Apesar da origem, o seu uso foi incorporado por outras populações, inclusive em religiões brasileiras não-indígenas, que incorporaram outras práticas advindas de diferentes credos (Costa, Figueiredo & Cazenave,

2005). A origem do seu uso remete a ritualísticas voltadas para o contato com o que os povos indígenas acreditam estar “oculto”, as propriedades místicas do chá teriam nesse caso a capacidade de revelar a realidade como ela realmente é, proporcionando esse contato mais próximo ao que é sagrado, como a natureza por exemplo (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005).

A utilização de cogumelos alucinógenos também é antiga e remete às culturas ancestrais. Silva, Costa & Silva (2022) afirma que o seu primeiro registro foi feito pelo cronista Bernadinho de Sahagun, que relatou o consumo da substância pelos antigos povos mexicanos desde o século XVI. Já o nome científico da planta, *Psilocybe*, foi atribuído graças ao cientista Albert Hoffman, que isolou a substância psilocibina (Silva, Costa & Silva, 2022). Assim como a Ayahuasca, seu uso é milenar, tendo as mais diversas funções: cura, auxílio a caça, rituais, etc. (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005; Silva, Costa & Silva, 2022).

Assim como em outros comportamentos apresentados por humanos e outros animais, o “ambiente” é fundamental para os resultados comportamentais a longo prazo que as drogas vão apresentar. Essas substâncias criam um período de flexibilidade comportamental que facilita a aprendizagem de novas estratégias de enfrentamento, sugerindo seu potencial terapêutico para transtornos psiquiátricos e cognitivos, dependendo do contexto de administração (de Gregório et.al, 2021; Lowe et.al 2021; Silva, Costa & Silva, 2022).

A psilocibina (4-fosforiloxi-N, N-dimetiltriptamina) é um alucinógeno que pertence ao grupo das triptaminas, com propriedades muito semelhantes à Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD) e à mescalina. (Silva, Costa & Silva, 2022). Ao ser ingerida é convertida em psilocina – essa substância é agonista da serotonina e age em receptores do tipo 2A (5-HT<sub>2A</sub>), ou seja, age amplificando os efeitos da serotonina, ela exerce seus efeitos psicotomiméticos principalmente através da ativação desses receptores, resultando em alterações cerebrais como aumento da atividade cortical e metabolismo de glicose, mas por outro lado, a substância possui baixa afinidade para receptores tipo 5-HT<sub>1A</sub> (de Gregório et.al, 2021; Lowe et.al 2021; Kandel, 2023; Silva, Costa & Silva, 2022).

Durante a depressão o córtex pré-frontal medial (CPFm) costuma estar hiperativo, estudos clínicos sobre os efeitos dos psicodélicos em populações com problemas de saúde mental são escassos, mas alguns autores acreditam que um possível mecanismo de ação antidepressivo da psilocibina seria a desativação ou normalização dessa hiperatividade (de Gregório et.al, 2021; Lowe et.al 2021). O “cogumelo mágico”, por exemplo em estudos clínicos em pacientes com transtorno depressivo maior, mostrou reduzir a conectividade entre os córtices pré-frontal e o parahipocampal, além de aumentar a conectividade com o córtex

parietal inferior, correlacionando-se com a redução dos sintomas depressivos. Ou seja a alteração na conectividade entre essas regiões cerebrais pode ter um impacto positivo no tratamento do TDM ao diminuir a ruminação (reduzindo a hiperatividade no córtex parahipocampal), melhorando a regulação emocional (aumentando a conectividade do córtex pré-frontal com outras regiões) e redefinindo a percepção do "eu", principalmente quando associada à psicoterapia, ajudando a pessoa a ver a si mesma e o mundo de forma mais flexível e equilibrada (de Gregório et.al, 2021). Esses efeitos estão alinhados com a redução dos sintomas depressivos, promovendo uma experiência mais adaptativa e menos presa aos padrões negativos típicos da doença (de Gregório et.al, 2021; Lowe et.al 2021).

Encontrou-se também que a psilocibina parece diminuir a conectividade do claustró com a rede auditiva e a rede de modo padrão do cérebro (DMN), que está associada a mudanças de humor positivas. O claustró é uma estrutura cortical que atua na integração de informações sensoriais e no controle do fluxo de informações entre diferentes redes cerebrais. Quando a conectividade do claustró com a DMN é reduzida pela psilocibina, isso diminui o "controle" ou o "foco rígido" da mente em padrões de pensamento repetitivos, muitos dos quais são negativos ou ruminações típicas na depressão. A DMN é uma rede neural que está ativa quando estamos em introspecção, refletindo sobre o "eu" ou em repouso sem estímulos específicos, e está associada a pensamentos autorreferenciais e à "mente vagante". Na depressão, a DMN geralmente está hiperativa, o que contribui para a ruminação e um pensamento mais autocentrado, muitas vezes focado em autocrítica e emoções negativas. Reduzir a conectividade do claustró com a DMN parece desativar esses ciclos repetitivos de pensamento, ajudando o cérebro a experimentar estados mais flexíveis e abertos, com menos autorreferência negativa. Além disso, a reatividade aumentada da amígdala após a administração, sugere um processamento emocional facilitado, acredita-se que a substância se associa a um contexto de "ressignificação" das emoções, onde o indivíduo acessa essas emoções intensamente, mas de forma menos destrutiva e até com insights sobre a própria condição. (de Gregório et.al, 2021; Lowe et.al 2021).

A psilocibina tem uma farmacocinética rápida, cerca de 30 minutos a partir do consumo, com pico plasmático atingido em cerca de 80 minutos e efeitos subjetivos durando algumas horas, são eles euforia, alucinações e efeitos simpaticomiméticos (Lowe et.al 2021; Silva, Costa & Silva, 2022). Após metabolização em psilocina, a substância passa a influenciar as vias dopaminérgicas e serotoninérgicas, sugerindo potencial antidepressivo, isso se traduz em efeitos perceptivos, cognitivos, emocionais e na "dissolução do ego" durante períodos de 3 a 6 horas após a ingestão. Esse processo de alteração na conectividade,

provocando desintegração de redes associativas e a integração de redes de funções sensoriais, seria responsável pelos efeitos na dimensão subjetiva. (Lowe et.al 2021). Esses achados sustentam a investigação contínua sobre seu uso clínico potencial em transtornos psiquiátricos. Tratamentos com a psilocibina, frequentemente com apoio psicológico, aumentam a resposta emocional positiva e reduzem a anedonia, diferindo dos antidepressivos tradicionais (Lowe et.al 2021; de Gregório et.al, 2021; Silva, Costa & Silva, 2022).

Sobre o Ayahuasca, a *Banisteriopsis caapi* (*B. caapi*) e a *Psychotria viridis* são as plantas principais usadas na preparação do chá. *B. caapi* pertence à família Malpighiaceae e é rica em alcaloides  $\beta$ -carbolinas (harmina, harmalina e tetra-hidro-harmalina), que inibem a monoaminoxidase (MAO), a enzima citada anteriormente, como responsável por degradar neurotransmissores como a serotonina (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005). A concentração desses alcaloides varia de 0,05% a 1,95%. Já a *P. viridis* é da família Rubiaceae e contém N,N-dimetiltriptamina (DMT) em concentrações de 0,1% a 0,66%, que age sobre os receptores de serotonina (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005).

Uma dose típica de 200 mL de Ayahuasca contém aproximadamente 30 mg de harmina, 10 mg de tetra-hidro-harmalina e 25 mg de DMT (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005). Em estudos com camundongos, demonstrou-se que 5 mg/kg de harmalina pode causar cem por cento de inibição motora por duas horas, o que em humanos equivaleria a cerca de 375 mg para um adulto de 75 kg, mas doses menores também teriam efeitos significativos. (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005).

A  $\beta$ -carbolinas presentes em *B. caapi* são inibidores da MAO, protegendo o DMT da degradação quando ingerido oralmente, isso permite que o DMT atue no cérebro, onde se liga aos receptores 5-HT (serotonina), principalmente 5-HT<sub>1a</sub>, 1b, 2a e 2c, produzindo efeitos alucinógenos (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005; Domínguez-Clavé et.al, 2016). As  $\beta$ -carbolinas também aumentam os níveis de outros neurotransmissores como dopamina, norepinefrina e epinefrina, contribuindo para os efeitos psicológicos e físicos da Ayahuasca (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005; Domínguez-Clavé et.al, 2016).

O consumo de Ayahuasca induz uma ampla gama de efeitos subjetivos, incluindo visões de imagens com os olhos fechados, delírios semelhantes a sonhos, e uma sensação de vigilância e estimulação (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005; Domínguez-Clavé et.al, 2016). Entre os efeitos físicos comuns estão hipertensão, palpitações, taquicardia, tremores, midríase, euforia, excitação agressiva, náuseas, vômitos e diarreia, estes últimos associados à ação nos receptores 5-HT<sub>2</sub>. (Domínguez-Clavé et.al, 2016; Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005). A experiência alucinógena, conhecida como "miração", é caracterizada por visões

intensas que podem incluir animais, seres da floresta, divindades e demônios, além de sensações como voar ou se transformar em outro ser (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005). Pode-se apresentar ainda embotamento ou entorpecimento: caracterizado pela diminuição da clareza e amplitude da vivência, comum em quadros confusionais; estreitamento ou redução da amplitude fenomênica do campo da consciência muito observada em sonambulismo, possessão, transe mediúnicos e êxtase religioso e obnubilação ou turvação: uma alteração significativa do juízo de realidade e ideias anormais, presente em delirium tremens e estados epiléticos (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005; Domínguez-Clavé et.al, 2016).

Diversos estudos têm investigado os potenciais benefícios terapêuticos da Ayahuasca, e têm indicado que o chá pode levar a mudanças estruturais no cérebro. (Domínguez-Clavé et.al, 2016; Hamill et.al 2019; Palhano-Fontes et.al, 2022). Usuários regulares apresentaram diminuição da espessura cortical no córtex cingulado posterior (PCC), uma região envolvida na DMN (Domínguez-Clavé et.al, 2016). Essa diminuição foi correlacionada com maior autotranscendência, um traço de personalidade relacionado à espiritualidade, podendo promover uma mudança de atitudes para valores menos materialistas e maior “abertura de espírito”. No entanto, essa alteração pode ter efeitos adversos em algumas funções cognitivas e emocionais, especialmente no que diz respeito à autoconsciência, à memória autobiográfica e à integração emocional. A chave está na dosagem e na frequência do uso da Ayahuasca, bem como na individualidade de cada pessoa. (Domínguez-Clavé et.al, 2016). Reduções significativas nos sintomas de depressão e e nos escores de ansiedade, pânico e desesperança foram observadas em usuários regulares (Domínguez-Clavé et.al, 2016; Hamill et.al 2019). Além disso, a Ayahuasca parece possuir o potencial de melhorar a autoaceitação e a capacidade de descentralização, aspectos cruciais para o tratamento psicoterapêutico de diversos transtornos psiquiátricos. (Domínguez-Clavé et.al, 2016).

Apesar da ayahuasca, a psilocibina e outros alucinógenos oferecerem potenciais benefícios terapêuticos, o uso dessas substâncias não está isento de riscos. Do ponto de vista toxicológico, eles podem causar efeitos adversos significativos no organismo. A psilocibina possui baixa toxicidade fisiológica, mas alto potencial de abuso e por isso é classificada como substância controlada da Lista I pela Convenção das Nações Unidas de 1971 (Lowe et.al 2021). Em ambientes não controlados, seu uso pode resultar em experiências negativas conhecidas como "bad trips", caracterizadas por percepções alteradas, angústia extrema, medo, pânico, delírios e sintomas psicóticos, além de efeitos físicos como náuseas e vômitos. E apesar de raro, o envenenamento por cogumelos *Psilocybe* também é uma preocupação, exigindo intervenção médica (Lowe et.al 2021; Silva et.al, 2022)

Quanto a ayahuasca os riscos parecem maiores, sendo mais comuns relatos de desidratação devido a náuseas, vômitos e diarreia. Além disso, a síndrome serotoninérgica (acúmulo excessivo de serotonina) representa uma consequência grave, provocada pela inibição da MAO por certas  $\beta$ -carbólinas presentes na bebida (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005). Os estudos indicam que a maioria dos alucinógenos presentes na Ayahuasca, que atuam sobre o receptor 5-HT, pode induzir tolerância. Isso significa que ao longo do tempo, doses maiores são necessárias para obter os mesmos efeitos desejados, ou que o efeito inicial diminui com o uso repetido (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005). Curiosamente, o DMT, um dos componentes ativos da Ayahuasca, mostrou-se uma exceção a essa regra em estudo realizado em 1997, não demonstrando desenvolvimento significativo de tolerância em doses subsequentes. (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005).

Embora a Ayahuasca e a Psilocibina possam oferecer promessas terapêuticas através da modulação de neurotransmissores e promoção da plasticidade neural, é crucial que seu consumo ocorra em um ambiente seguro e controlado (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005; de Gregório et.al, 2021; Silva, Costa & Silva, 2022). Além disso, é desaconselhado o uso dessas substâncias por indivíduos com histórico de transtornos psicóticos graves, como pacientes com esquizofrenia, pois podem ter riscos aumentados de ideação suicida e automutilação após o consumo (Costa, Figueiredo & Cazenave, 2005; Domínguez-Clavé et.al, 2016; Lowe et.al 2021; Silva, Costa & Silva, 2022).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo sobre os tratamentos psicodélicos na depressão revelou que substâncias como a psilocibina e a ayahuasca têm um potencial significativo para tratar casos de depressão, especialmente aqueles que não respondem bem aos tratamentos convencionais. Esses psicodélicos oferecem vantagens notáveis, como o rápido alívio dos sintomas e a administração de doses limitadas em curtos períodos, contrastando com a necessidade de uso contínuo e prolongado de antidepressivos tradicionais. Os mecanismos de ação dessas substâncias são complexos e envolvem interações com os receptores de serotonina no cérebro, proporcionando não apenas alívio dos sintomas fisiológicos da depressão, mas também experiências subjetivas como alucinações visuais e auditivas, perturbações na autoconsciência, e até mesmo experiências místicas que podem ser terapêuticamente valiosas.

Além dos efeitos diretos das substâncias, a combinação de psicodélicos com psicoterapia parece particularmente eficaz. A psicoterapia poderia, talvez, potencializar os efeitos benéficos dos psicodélicos, facilitando processos como a "desfusão" cognitiva, que permite aos pacientes observarem seus pensamentos e emoções com certo distanciamento. Essa perspectiva distanciada pode ajudar os pacientes a lidar melhor com suas condições, promovendo um entendimento mais profundo de suas experiências emocionais e cognitivas. No entanto, mesmo com evidências positivas, ainda há barreiras moralistas e sociais que dificultam a aceitação e a pesquisa sobre os psicodélicos no tratamento de transtornos psiquiátricos. É crucial que essas barreiras sejam superadas para permitir um avanço mais rápido e uma adoção mais ampla dessas terapias inovadoras. A esperança reside na constatação de que apesar de uma pausa significativa nas pesquisas devido a esses fatores, o interesse no potencial clínico dos psicodélicos está ressurgindo, impulsionado por resultados promissores em estudos recentes.

Ademais, para consolidar o uso de tratamentos psicodélicos na prática clínica, existem algumas áreas que podem ser alvos de pesquisas futuras por exemplo estudos de longo prazo, trazendo investigações que acompanhem pacientes por períodos mais longos para avaliar a durabilidade dos efeitos terapêuticos dos psicodélicos e monitorar possíveis efeitos adversos ao longo do tempo; O detalhamento sobre os mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos dos psicodélicos podem fornecer insights sobre como essas substâncias interagem com o cérebro e ajudam a tratar a depressão; Estudos comparativos entre psicodélicos e antidepressivos tradicionais podem esclarecer as vantagens e limitações de cada abordagem,

ajudando a determinar quais pacientes poderiam se beneficiar mais de cada tipo de tratamento; Estudos sociais e culturais com populações diversas poderiam nos ajudar a entender melhor como diferentes grupos demográficos respondem aos tratamentos psicodélicos, e a percepção desses grupos diante dessas novas estratégias. Pesquisas que explorem a combinação de psicodélicos com outras terapias, como a terapia comportamental, podem ser de grande valor na identificação das sinergias que potencializam os efeitos terapêuticos dessas estratégias.

Além disso, para que os tratamentos psicodélicos sejam adotados amplamente de forma segura e eficaz, alguns avanços são necessários, sendo crucial que as políticas e regulamentações sejam atualizadas e a formação de profissionais de saúde mental sobre o uso dessas substâncias seja feita. Será preciso também investimentos na educação pública e na infraestrutura de pesquisa para conduzir estudos clínicos de alta qualidade e que desmistificam os tratamentos psicodélicos, informando sobre seus benefícios e riscos, ajudando portanto a reduzir o estigma e aumentar a aceitação social.

Em conclusão, os tratamentos psicodélicos emergem como uma alternativa viável e eficaz para a depressão, oferecendo uma abordagem que integra efeitos fisiológicos e psicológicos. A combinação de psicoterapia e psicodélicos pode maximizar os resultados positivos, proporcionando uma nova esperança para pacientes que não respondem aos tratamentos tradicionais. A continuidade e expansão das pesquisas nesta área são essenciais para validar a eficácia e a segurança dessas substâncias, bem como para superar as barreiras sociais que ainda persistem, promovendo um impacto benéfico na saúde mental da população.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BERRIOS, G. E. Melancolia e depressão durante o século XIX: uma história conceitual. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, v. 15, n. 3, p. 530-552, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlpf/a/XVPXzPSSxs4gdXwQfGx5GrD/>. Acesso em: 26 abr. 2025.

BITTENCOURT, S. C.; CAPONI, S.; MALUF, S. Medicamentos antidepressivos: inserção na prática biomédica (1941 a 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia. *Mana*, v. 19, n. 2, p. 155-176, ago. 2013. DOI: 10.1590/S0104-93132013000200001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Depressão. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>. Acesso em: 5 ago. 2024.

BRITO, Valéria Cristina de Albuquerque et al. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 31, n. esp1, e2021384, 2022. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br>. Acesso em: 5 ago. 2024.

BRUM, C. N. et al. Revisão narrativa de literatura: aspectos conceituais e metodológicos na construção do conhecimento da enfermagem. In: LACERDA, M. R.; COSTENARO, R. G. S. (Orgs.). *Metodologias da pesquisa para a enfermagem e saúde: da teoria à prática*. Porto Alegre: Moriá, 2015.

CASTRÉN, E.; VÕIKAR, V.; RANTAMÄKI, T. Role of neurotrophic factors in depression. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 7, n. 1, p. 18-21, fev. 2007. DOI: 10.1016/j.coph.2006.08.009.

CORYELL, W. Transtornos depressivos. *MANUAL MSD versão para profissionais de saúde*, ago. 2021. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com>. Acesso em: 5 ago. 2024.

COSTA, M. C. M.; FIGUEIREDO, M. C.; CAZENAVE, S. de O. S. Ayahuasca: uma abordagem toxicológica do uso ritualístico. *Arquivos de Clínica Psiquiátrica (São Paulo)*, v. 32, n. 6, p. 355-361, dez. 2005. DOI: 10.1590/S0101-60832005000600001.

COVID-19 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, v. 398, n. 10312, p. 1700-1712, 6 nov. 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7.

DAVIDSON, R. J.; PIZZAGALLI, D.; NITSCHKE, J. B.; PUTNAM, K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology*, v. 53, p. 545-574, 2002. DOI: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135148.

DE GREGORIO, D. et al. Hallucinogens in mental health: preclinical and clinical studies on LSD, psilocybin, MDMA, and ketamine. *Journal of Neuroscience*, v. 41, n. 5, p. 891-900, 3 fev. 2021. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1659-20.2020.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. et al. Ayahuasca: pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Research Bulletin*, v. 126, p. 89-101, set. 2016. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.03.002.

FIGEE, M. et al. Deep brain stimulation for depression. *Neurotherapeutics*, v. 19, n. 4, p. 1229-1245, jul. 2022. DOI: 10.1007/s13311-022-01270-3.

GARZA, J. C. et al. Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression. *Molecular Psychiatry*, v. 17, n. 8, p. 790-808, jul. 2012. DOI: 10.1038/mp.2011.161.

GIOTAKOS, O. Neurobiology of emotional trauma. *Psychiatriki*, v. 31, n. 2, p. 162-171, abr.-jun. 2020. DOI: 10.22365/jpsych.2020.312.162.

HAMON, M.; BLIER, P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 45, p. 54-63, 1 ago. 2013. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.009.

HUANG, E. J.; REICHARDT, L. F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*, v. 24, p. 677-736, 2001. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677.

IPEA - CENTRO DE PESQUISA EM CIÊNCIA, TECNOLOGIA E SOCIEDADE. Os psicodélicos vão revolucionar a psiquiatria? Disponível em: <https://www.ipea.gov.br>. Acesso em: 5 ago. 2024.

KANDEL, E. R.; KOESTER, J. D.; MACK, S. H.; SIEGELBAUM, S. A. *Princípios de neurociências*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

KENNIS, M. et al. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, v. 25, n. 2, p. 321-338, fev. 2020. DOI: 10.1038/s41380-019-0585-z. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31745238; PMCID: PMC6974432.

KENDALL, K. M. et al. The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*, v. 51, n. 13, p. 2217-2230, out. 2021. DOI: 10.1017/S0033291721000441. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33682643.

KOOLSCHIJN, P. C. et al. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, v. 30, p. 3719-3735, 2009.

KUEHNER, C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*, v. 4, n. 2, p. 146-158, 2017. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30263-2.

LEWIS, C. M.; VASSOS, E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Medicine*, v. 12, p. 44, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5>.

LIMA-OJEDA, J. M.; RUPPRECHT, R.; BAGHAI, T. C. Neurobiologia dos transtornos depressivos: uma revisão crítica. In: PONTE, M. A.; LOURENÇO, A. M. (Orgs.).

Neurociências e transtornos mentais: uma abordagem integrativa. São Paulo: Editora UFSC, 2018.

LOUWERSE, L. et al. TMS and CBT for major depression: a review of their effectiveness and safety. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 16, p. 1793-1807, 2020. DOI: 10.2147/NDT.S241647. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32917674; PMCID: PMC7487083.

MARTIN, L. J. et al. The impact of depression on cognitive function and quality of life. *Journal of Psychiatric Research*, v. 51, p. 98-106, jan. 2014. DOI: 10.1016/j.jpsy.2013.11.010. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24291460.

MILLER, S. E. et al. Acute and long-term effects of ketamine on major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 84, n. 6, p. 12-25, jun. 2023. DOI: 10.4088/JCP.20r13594. Epub 2023 May 19. PMID: 37179402.

NASSER, A. *Neurobiologia da depressão: implicações terapêuticas*. São Paulo: Editora Roca, 2021.

NICHOLSON, K.; BRIDGES, P. K.; HODGSON, R. J. Role of neuroplasticity in depression and its treatment. *Clinical Psychology Review*, v. 39, p. 51-61, nov. 2015. DOI: 10.1016/j.cpr.2015.03.005. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25828108.

NOLAN, K. A. et al. Pharmacogenomics of antidepressant treatment: insights from recent research. *Pharmacogenomics Journal*, v. 23, n. 3, p. 295-308, jun. 2023. DOI: 10.1038/s41397-023-00351-0. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36829456.

PARK, C. H. et al. Evaluating the efficacy of novel antidepressant medications: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, v. 80, n. 4, p. 321-328, abr. 2023. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.4995. PMID: 36507321.

SCHMIDT, S. L. et al. Neurobiological underpinnings of major depressive disorder: evidence from imaging studies. *NeuroImage: Clinical*, v. 32, p. 102528, jul. 2022. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102528. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35416343.

SILVA, L. C.; BERTOLDO, J. C. Transtornos afetivos e neurobiologia: aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo: Editora São Paulo, 2023.

SOMMER, I. E.; VELTHUIJSEN, D. Advances in pharmacotherapy for depression. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 22, n. 5, p. 573-584, maio 2021. DOI: 10.1080/14656566.2021.1915354. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33615812.

WANG, J. H. et al. Predictive biomarkers for antidepressant response: a systematic review. *Biological Psychiatry*, v. 89, n. 7, p. 613-623, abr. 2024. DOI: 10.1016/j.biopsych.2023.10.003. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37319822.