

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS – UNIGOIÁS
SUPERVISÃO DA ÁREA DE PESQUISA CIENTÍFICA – SAPC
CURSO DE FARMÁCIA

**BDNF, NEUROPLASTICIDADE E PSICODÉLICOS: UMA NOVA FRONTEIRA
NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE**

ANA CAROLYNE SILVA LUCAS
RAINNY KAROLYNNE PARREIRA LIMA
DR. FLÁVIO SILVA DE CARVALHO

GOIÂNIA – GOIÁS
JUNHO/2026

BDNF, NEUROPLASTICIDADE E PSICODÉLICOS: UMA NOVA FRONTEIRA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE

Ana Carolyne Silva Lucas¹
Rainny Karolyne P. Lima²
Dr. Flávio Silva De Carvalho³

A depressão é um transtorno mental complexo e sistêmico, associado a alterações neuroendócrinas, imunológicas e de conectividade cerebral. O uso indiscriminado de antidepressivos, agravado pela pandemia da COVID-19 (doença do coronavírus 2019), configura um problema de saúde pública global, com taxas de automedicação variando entre 12,1% e 92,8% entre países. Os antidepressivos tradicionais, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e tricíclicos, apresentam limitações: latência terapêutica de 2 a 6 semanas, taxa de não resposta de aproximadamente 50% na primeira linha e efeitos adversos que comprometem a adesão. Esta revisão narrativa investigou novas estratégias terapêuticas de ação mais rápida, com foco na modulação do BDNF pelo exercício físico e pelos psicodélicos (psilocibina). A busca foi realizada nas bases PubMed, SciELO, Google Acadêmico e Portal CAPES. Os resultados demonstraram que o exercício físico regular modula o BDNF com efeitos agudos (pico aos 30 minutos) e crônicos (≥ 12 semanas). A psilocibina ativa o eixo 5-HT_{2A}-BDNF-TrkB-mTORC1, promovendo neuroplasticidade, com taxas de remissão superiores ao escitalopram (57% vs. 28%). No entanto, persistem desafios metodológicos, como problemas de cegamento, durabilidade limitada do efeito (resposta sustentada de 20,3% em 12 semanas) e efeitos colaterais cognitivos agudos (Hedges' $g = 1,13$). Conclui-se que a modulação do BDNF representa uma via transformadora, com o exercício e os psicodélicos como estratégias promissoras, embora sua implementação clínica exija protocolos padronizados, ambiente controlado e suporte psicoterápico adequado.

Palavras-chave: Automedicação. Exercício físico. Neuroplasticidade. Psilocibina. Transtorno depressivo maior.

BDNF, NEUROPLASTICITY AND PSYCHEDELICS: A NEW FRONTIER IN THE TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSION

Depression is a complex and systemic mental disorder, associated with neuroendocrine, immunological, and brain connectivity alterations. The indiscriminate use of antidepressants, worsened by the COVID-19 pandemic (coronavirus disease 2019), represents a global public health issue, with self-medication rates ranging from 12.1% to 92.8% across countries. Traditional antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), and tricyclics, present limitations: therapeutic latency of 2-6 weeks, non-response rates of approximately 50% in first-line treatment, and adverse effects compromising adherence. This narrative review investigated faster-acting therapeutic strategies, focusing on BDNF modulation through physical exercise and psychedelics (psilocybin). The search was conducted in PubMed, SciELO, Google Scholar, and CAPES Portal. Results showed that regular physical exercise modulates BDNF with acute (peak at 30 minutes) and chronic (≥ 12 weeks) effects. Psilocybin activates the 5-HT_{2A}-BDNF-TrkB-mTORC1 axis, promoting neuroplasticity, with remission rates superior to escitalopram (57% vs. 28%). However, methodological challenges persist, including blinding issues, limited effect durability (sustained response of 20.3% at 12 weeks), and acute cognitive side effects (Hedges' $g = 1.13$). It is concluded that BDNF modulation represents a transformative pathway, with exercise and psychedelics as promising strategies, although their clinical implementation requires standardized protocols, controlled settings, and adequate psychotherapeutic support.

¹Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário de Goiás–UNIGOIÁS. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1345800051723012>. Orcid: 0009-0007-5069-1435. E-mail: 202210802@souunigoias.com.br.

² Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5163718764428802>. Orcid: 0009-0007-0356-3393. E-mail: 202210877@souunigoias.com.br.

³ 3 Professor Adjunto do Centro Universitário de Goiás - UNIGOIAS. Doutor em Química pela UFG da IES que se titulou. Mestre em Farmácia pela UFG que se titulou. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5389429297712684>. Orcid: 0000-0003-3581-0663. E-mail: flavio.silva@unigoias.com.br

Keywords: Self-medication. Physical exercise. Neuroplasticity. Psilocybin. Major depressive disorder.

INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental complexo, definido clinicamente pela presença de humor deprimido e associado a alterações no funcionamento cerebral. O cortisol encontra-se elevado, acompanhado da redução de serotonina e dopamina, de disfunções nos hormônios tireoidianos (T3/T4) e nos esteroides sexuais (Duman *et al.*, 2021; Ahmadnia *et al.*, 2025). Segundo a World Health Organization (WHO, 2023), aproximadamente 280 milhões de pessoas no mundo vivem com depressão, o que corresponde a cerca de 3,8% da população global e cerca de 5% dos adultos. Diante desse cenário de desregulação neuroendócrina, observa-se um efeito grave que afeta populações ao redor do mundo: o uso indiscriminado de medicamentos antidepressivos. Segundo Priya *et al.* (2021) automedicação com psicofármacos pode variar entre 12,1% e 92,8% em diferentes regiões do mundo, a depender do país, do grupo populacional analisado e da disponibilidade de medicamentos. Essa ampla variação reflete diferenças estruturais no acesso aos serviços de saúde, a efetividade (ou ausência) das políticas de dispensação de medicamentos e o estigma associado aos transtornos mentais.

Durante a pandemia de COVID-19, (doença do coronavírus 2019), houve aumento expressivo dos casos de ansiedade e depressão e, conseqüentemente, maior consumo de psicotrópicos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), houve um aumento aproximado de 25% na prevalência global de transtornos de ansiedade e depressão apenas no primeiro ano da pandemia. Entre crianças e adolescentes, os efeitos também foram expressivos. Como consequência, um estudo publicado na *JAMA Network Open* por Valtuille *et al.* (2024) demonstrou um aumento de 23% nas prescrições de antidepressivos para crianças e de 38% para adolescentes.

No âmbito econômico, estima-se que a depressão e os transtornos de ansiedade causem perdas globais de aproximadamente US\$ 1 trilhão por ano em produtividade (World Health Organization, 2023), principalmente devido ao absenteísmo e ao presenteísmo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os transtornos depressivos estão entre as principais causas de incapacidade no mundo, afetando significativamente a capacidade funcional dos indivíduos e gerando consequências relevantes para os sistemas de saúde. Diretrizes clínicas atuais, como as do *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, recomendam uma abordagem gradual no manejo da depressão (Malhi *et al.*, 2021).

Atualmente, o tratamento farmacológico da depressão baseia-se principalmente em antidepressivos tradicionais, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos e, em alguns casos, benzodiazepínicos como adjuvantes. Scott *et al.* (2023) demonstram que aproximadamente 50% dos pacientes com transtorno depressivo maior não respondem ao primeiro tratamento. Já Ahmadnia *et al.* (2025) confirmam que os antidepressivos convencionais apresentam efeitos tardios e alta taxa de resistência ao tratamento. A depressão resistente ao tratamento (TRD) é definida como a falha de resposta a duas ou mais tentativas terapêuticas com antidepressivos de doses e durações adequadas, condição associada a maior risco de cronicidade e suicídio (McIntyre *et al.*, 2023).

Na depressão, isso resulta em perda de conexões neuronais especialmente nas áreas responsáveis pelo humor e memória (Ahmed *et al.*, 2026). Estudos mostram que essa proteína não age da mesma forma em todas as regiões do cérebro, exercendo funções distintas conforme a área afetada (Han *et al.*, 2025). Estudos também mostram que variações genéticas no gene produtor dessa proteína podem influenciar a resposta do paciente aos antidepressivos convencionais (Wu *et al.*, 2025).

Diante das limitações dos antidepressivos tradicionais, o uso de psicodélicos no tratamento da depressão tem recebido crescente atenção científica, especialmente por sua capacidade de modular o BDNF por meio da ativação de receptores 5-HT_{2A}. Reiff *et al.* (2020) fornecem a base conceitual sobre mecanismos de ação e evidências clínicas. Carhart-Harris *et al.* (2021) compararam psilocibina ao escitalopram.

O estudo conduzido por Goodwin *et al.* (2022) demonstrou relação dose-dependente da psilocibina, com redução significativa dos sintomas já na terceira semana. Conjuntamente, esses estudos apontam a psilocibina como alternativa eficaz e de ação rápida para pacientes com depressão resistente, justificando a necessidade de uma revisão aprofundada sobre os mecanismos envolvidos e as implicações clínicas dessas novas abordagens.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de sintetizar e discutir a modulação do BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) no tratamento da depressão, com ênfase no exercício físico e nos psicodélicos. Quanto à abordagem, a pesquisa é de natureza qualitativa, e, quanto aos objetivos, classifica-se como exploratória e descritiva.

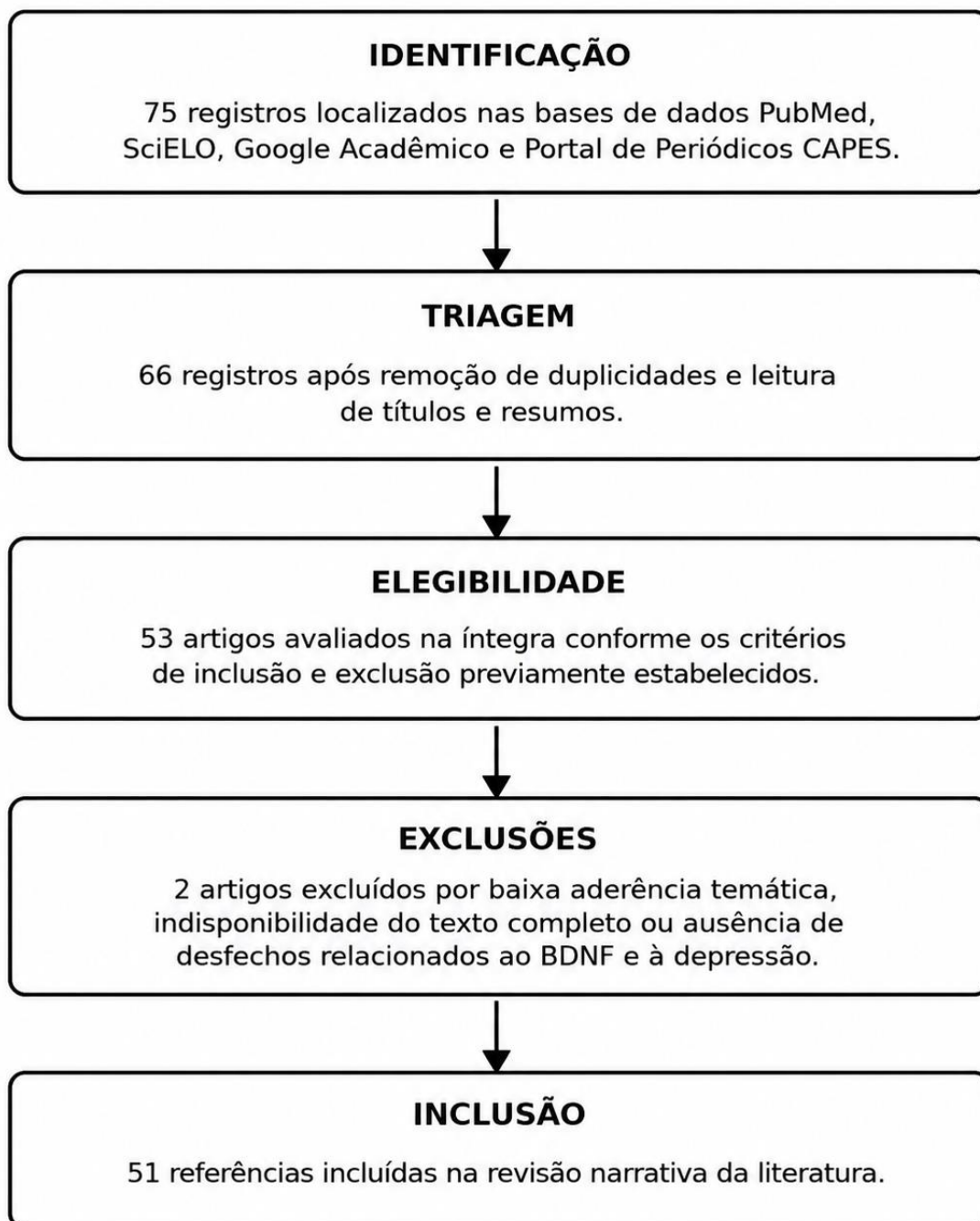
A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Acadêmico e Portal de Periódicos da CAPES, utilizando os descritores em português e inglês: "depressão", "transtorno depressivo maior", "BDNF", "fator neurotrófico derivado do cérebro", "neuroplasticidade", "exercício físico", "psicodélicos", "psilocibina", "ensaio clínico randomizado", "revisão sistemática" e "meta-análise". Foram priorizados ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas publicados entre 2017 e 2026, com disponibilidade de texto completo nos idiomas português e inglês.

Inicialmente, foram identificadas 75 referências potencialmente relevantes para a pesquisa. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, com priorização de artigos de fácil acesso, maior relevância temática e publicações mais atuais, foram selecionadas 51 referências para compor o arcabouço teórico do trabalho, conforme detalhado na lista de referências. Artigos mais antigos, como os de 2008 (Artero et al.) e 2011 (Yu; Chen), foram mantidos quando considerados estudos pioneiros ou referências consolidadas no campo da farmacologia da psilocibina, da relação entre BDNF e depressão e da neuroplasticidade, respectivamente. Da mesma forma, o estudo de neuroimagem de Carhart-Harris et al. (2017) foi preservado por seu caráter pioneiro na investigação dos mecanismos cerebrais da psilocibina.

A análise dos dados foi realizada por meio da leitura crítica e interpretativa dos artigos selecionados, com extração e síntese das principais informações relacionadas aos mecanismos moleculares, evidências clínicas e limitações metodológicas. Os dados foram organizados em categorias temáticas (fisiopatologia da depressão, modulação do BDNF, exercício físico e psicodélicos) para subsidiar a discussão integrativa proposta.

A seleção final incluiu artigos de periódicos de alto impacto, como New England Journal of Medicine, JAMA, Cell, Nature Medicine, Molecular Psychiatry, Trends in Pharmacological Sciences, American Journal of Psychiatry e The Lancet Psychiatry, além de diretrizes da Organização Mundial da Saúde (WHO) e da Associação Psiquiátrica Americana (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023). Para a representação visual dos mecanismos moleculares e das vias de sinalização, foi utilizado o auxílio da ferramenta de inteligência artificial para a elaboração de figuras esquemáticas, baseadas nos modelos descritos por Casarotto et al. (2021), Carhart-Harris e Friston (2019), Duman, Deyama e Fogaça (2021), Jemni et al. (2023), Jiang (2024), Park et al. (2025) e Süleymanoğulları et al. (2026).

Figura 1 – Fluxograma metodológico da seleção bibliográfica.



Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

1 O PANORAMA DA DEPRESSÃO E AS LACUNAS DA TERAPÊUTICA TRADICIONAL

1.1 ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLOGIA SISTÊMICA

O termo "depressão" origina-se do latim *depressio*, que significa "pressionar para baixo", refletindo a ideia de abatimento do humor e redução da vitalidade mental. O Transtorno Depressivo Maior (TDM) vai muito além da tristeza passageira. Conforme o DSM-5-TR, o diagnóstico exige humor deprimido ou perda de interesse (anedonia) por pelo menos duas semanas, acompanhados de alterações de apetite, sono, fadiga, culpa, dificuldade cognitiva e, em casos graves, ideação suicida, causando sofrimento e prejuízo funcional (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023).

Fisiologicamente, a depressão é uma doença sistêmica. No eixo neuroendócrino, há hiperreatividade do cortisol ao estresse agudo (Toleson *et al.* 2024). No sistema neurotransmissor, redução do GABA compromete a inibição neuronal (Ashcroft, S. K. *et al.* 2022), que remete a teoria monoaminérgica que postula que a depressão resulta da deficiência de serotonina, noradrenalina e dopamina, sendo a base dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). No entanto, essa teoria é insuficiente para explicar a latência terapêutica, a alta taxa de não resposta e os efeitos rápidos de substâncias como cetamina e psicodélicos. No sistema neuroimune, elevação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α) induz comportamento de "doença" e desvia o triptofano para metabólitos neurotóxicos. Nos circuitos frontolímbicos, a amígdala torna-se hiperativa, o córtex pré-frontal dorsolateral hipoativo e o hipocampo hiperconecta-se à amígdala, amplificando memórias negativas (Jiang, 2024). No sistema cardiovascular, a hiperatividade do eixo HPA eleva o risco de hipertensão e infarto, reduzindo a variabilidade da frequência cardíaca (Toleson *et al.* 2024). No metabolismo, desregula o cortisol e a insulina, favorecendo ganho ou perda de peso e aumentando o risco de diabetes tipo 2 (WHO, 2023). No sono, causa insônia ou hipersonia, com alterações na arquitetura do sono que perpetuam a fadiga e os déficits cognitivos. No sistema reprodutivo, reduz a libido e desregula hormônios sexuais, afetando a fertilidade e a qualidade de vida. Essas alterações sistêmicas evidenciam que a depressão não é uma doença localizada, mas sim uma doença de redes que afeta múltiplos sistemas no corpo.

1.2 A FARMACOTERAPIA CLÁSSICA E A DEPRESSÃO RESISTENTE (TRD)

O tratamento farmacológico da depressão baseia-se em antidepressivos tradicionais, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), os antidepressivos tricíclicos e, em alguns casos, os

benzodiazepínicos, estes últimos utilizados exclusivamente como adjuvantes para o manejo de sintomas associados, como ansiedade e insônia, e não como tratamento primário da depressão. Ahmadnia *et al.* (2025) confirmam que esses fármacos apresentam efeitos tardios (latência de 2 a 6 semanas) e alta taxa de resistência. Essa demora ocorre porque os antidepressivos tradicionais atuam por uma via indireta: primeiro aumentam a disponibilidade de monoaminas (serotonina e/ou noradrenalina), que precisam ativar receptores específicos e cascatas de sinalização intracelular até que, finalmente, ocorra a ativação do fator de transcrição CREB e a consequente transcrição do gene do BDNF. Esse processo, que envolve múltiplas etapas moleculares, leva semanas para resultar em neuroplasticidade efetiva e melhora clínica. A depressão resistente ao tratamento (TRD) é definida como falha a duas ou mais tentativas com doses e durações adequadas, condição associada a maior risco de cronicidade e suicídio (McIntyre *et al.* 2023). Scott *et al.* (2023) demonstram que aproximadamente 50% dos pacientes não respondem adequadamente à primeira linha.

1.3 O FENÔMENO DO USO INDISCRIMINADO E DA AUTOMEDICAÇÃO

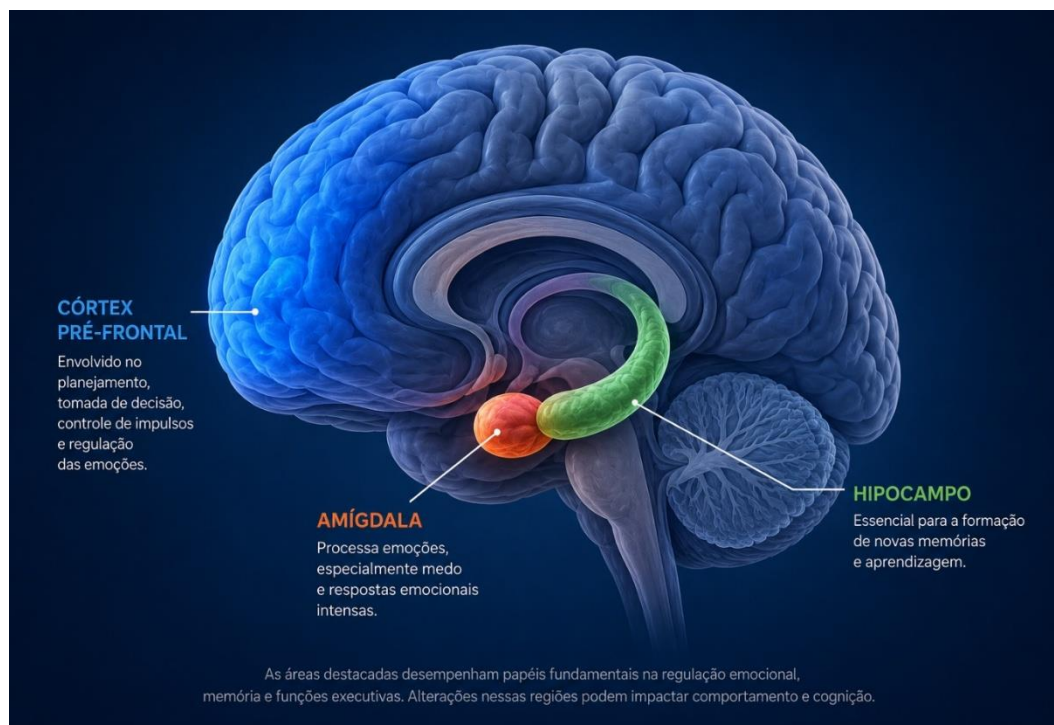
Diante da desregulação neuroendócrina e das limitações da terapêutica tradicional, observa-se o uso indiscriminado de antidepressivos. Segundo Priya *et al.* (2021), a prevalência de automedicação varia entre 12,1% e 92,8% entre países, refletindo a complexa interação entre a rigidez das leis de controle de medicamentos, a estrutura dos sistemas de saúde, as barreiras econômicas e o estigma cultural em torno dos transtornos mentais. Durante a pandemia de COVID-19, houve um aumento de 25% nos casos de ansiedade e depressão (OMS, 2022), o que intensificou o consumo de psicotrópicos. Esse impacto foi especialmente expressivo entre crianças e adolescentes: Valtuille *et al.*, (2024) demonstraram um aumento de 23% nas prescrições de antidepressivos para crianças e de 38% para adolescentes. Além disso, as perdas econômicas globais associadas à depressão e aos transtornos de ansiedade são estimadas em US\$ 1 trilhão por ano (WHO, 2023), decorrentes principalmente do absenteísmo, faltas ao trabalho, e do presenteísmo, presença no ambiente laboral com desempenho reduzido.

2 O FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) NA FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO

2.1 PERDA SINÁPTICA E VIAS DE SINALIZAÇÃO CELULAR

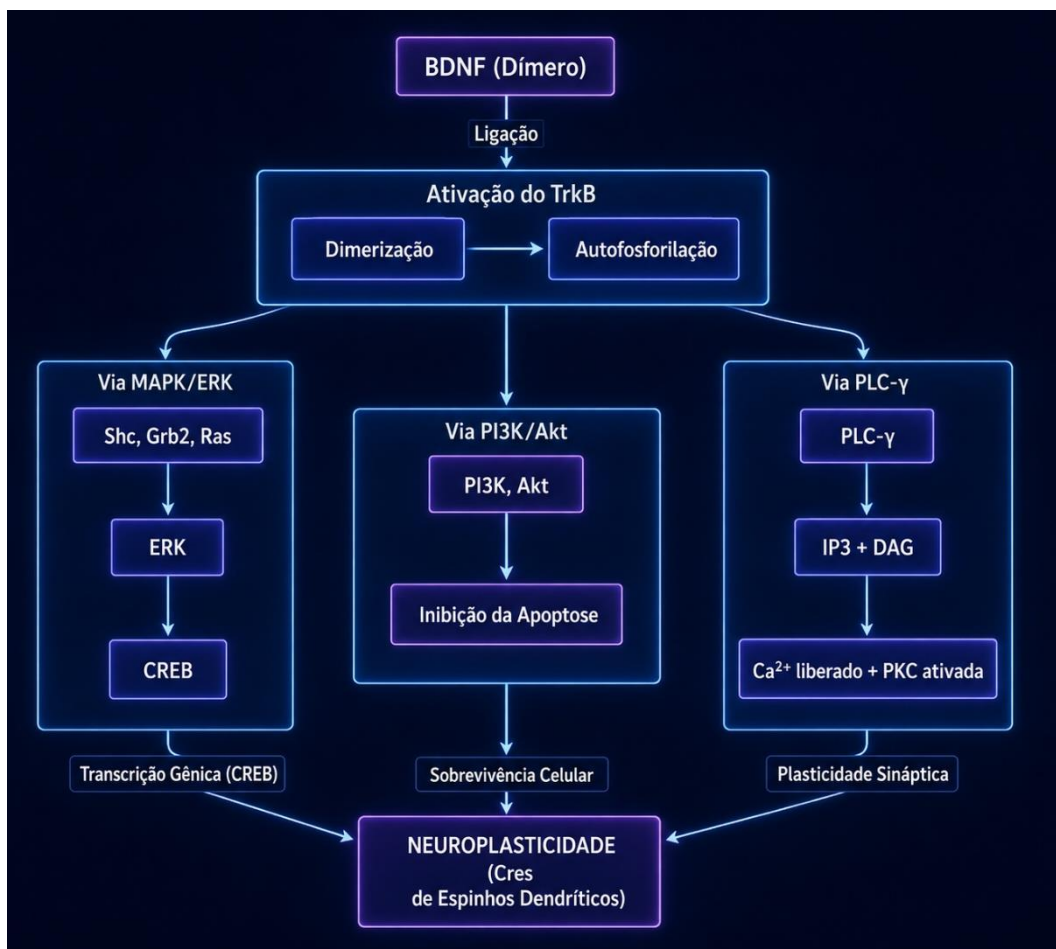
Nesse cenário, emerge o papel central do BDNF, proteína essencial para sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica e neurogênese hipocampal (Artero, 2008). Seus níveis estão reduzidos na depressão, especialmente no hipocampo e córtex pré-frontal (Miranda et al., 2019), e tratamentos eficazes normalizam sua expressão (Duman *et al.*, 2021). O farmacêutico Lu Bai (Tsinghua University) foi pioneiro na descoberta da regulação do BDNF sobre a plasticidade sináptica e da variante genética Val66Met que afeta a secreção do BDNF. Esse polimorfismo consiste na substituição do aminoácido valina (Val) por metionina (Met) na posição 66 da cadeia peptídica do BDNF. Essa troca, aparentemente pequena, tem implicações funcionais. Conforme Ahmed (2026), o TDM (Transtorno Depressivo Maior) envolve perda de conexões sinápticas em hipocampo, córtex pré-frontal e amígdala, explicando a tríade depressiva. Antidepressivos de ação rápida, como os psicodélicos e a cetamina, revertem essas alterações sinápticas em horas. O BDNF ativa seu receptor TrkB, que desencadeia vias intracelulares (MAPK, PI3K e PLC- γ), as quais convergem para a ativação de quinases como PKC, AKT e Erk1/2, regulando processos fundamentais como sinaptogênese, neurogênese e homeostase celular (Palumbo, 2025; Chen *et al.*, 2025).

Figura 1 – Principais regiões cerebrais envolvidas na fisiopatologia da depressão.



Fonte: Elaborada pelas autoras (2026), com base em Jiang (2024).

Figura 2 – Sinalização do eixo BDNF–TrkB e principais vias intracelulares relacionadas à neuroplasticidade



Fonte: Elaborada pelas autoras (2026), com base em Casarotto et al. (2021) e Duman, Deyama e Fogaça (2021).

2.2 MODULAÇÃO NÃO FARMACOLÓGICA: O PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO

Süleymanoğulları e colaboradores (2026), em uma meta-análise que reuniu 19 ensaios clínicos randomizados com um total de 850 participantes, demonstraram que o exercício regular promove um aumento significativo nos níveis periféricos de BDNF, com tamanho de efeito grande (SMD = 1,03; $p < 0,0001$). Quando analisados por modalidade, os efeitos foram ainda mais expressivos para o exercício resistido (musculação), com SMD = 1,57, e para o exercício aeróbico (corrida, natação, ciclismo), com SMD = 1,44. Esses valores indicam que ambas as modalidades são altamente eficazes para estimular a produção de BDNF, sendo o exercício resistido ligeiramente superior. Os resultados mais robustos foram observados em programas com duração igual ou superior a 12 semanas e frequência de 3 a 5 sessões semanais, sugerindo que a constância e a regularidade são fatores determinantes para o efeito neurotrófico.

Além dos efeitos crônicos, o exercício físico também produz benefícios agudos. Rawliuk e colaboradores (2025) verificaram que uma única sessão de exercício, seja ela moderada contínua, intervalada de alta intensidade (HIIT) ou de força, é capaz de elevar os níveis plasmáticos de BDNF ($p = 0,03$), com pico de concentração ocorrendo aproximadamente 30 minutos após o término do esforço, acompanhado de redução do humor negativo por até 60 minutos. Esse achado sugere que o exercício atua como uma intervenção de ação rápida sobre o sistema neurotrófico, com efeitos imediatos sobre o bem-estar emocional.

Górna et al. (2025) mostraram que 3 semanas de exercício aeróbico moderado (MICT) em pacientes pós-AVC foram superiores ao treino de baixa intensidade (LICT), melhorando função motora e capacidade aeróbica. O estudo reforça que o exercício moderado estimula neuroplasticidade mesmo em condições neurológicas graves.

Figura 3 – Efeitos do exercício físico sobre a modulação do BDNF e a neuroplasticidade cerebral



Fonte: Elaborada pelas autoras (2026), com base em Süleymanoğulları et al. (2026) e Jemni et al. (2023).

2.3 DESAFIOS METODOLÓGICOS: BDNF PERIFÉRICO VS. CEREBRAL

Estresse precoce e disfunção do BDNF estão ligados a sintomas psiquiátricos na vida adulta. Miki et al. (2025) verificaram que o bloqueio farmacológico do receptor TrkB em ratos jovens reduziu o número de neurônios inibitórios (GABAérgicos) no córtex pré-frontal e causou déficits de memória de trabalho, mimetizando os efeitos do estresse por separação materna. Esse achado reforça a importância da sinalização BDNF-TrkB durante o desenvolvimento neural, estabelecendo uma relação causal entre a disfunção precoce do sistema neurotrófico e o surgimento de prejuízos cognitivos e emocionais na vida adulta.

No entanto, a medição do BDNF na prática clínica enfrenta desafios metodológicos significativos. Madsen et al. (2024) mostraram que o BDNF circulante no sangue não se correlaciona com a gravidade dos sintomas depressivos ou com o desfecho do tratamento, limitando seu uso como biomarcador clínico. Isso ocorre porque o BDNF periférico não reflete necessariamente o que acontece no sistema nervoso central, uma vez que a barreira hematoencefálica impede a passagem da maior parte do BDNF cerebral para a circulação sanguínea. Enquanto Madsen analisa o BDNF periférico, outros autores como Chen et al. (2025), Han et al. (2025), Ahmed et al. (2026) e Wu et al. (2025) concentram-se no BDNF cerebral, onde ele atua diretamente na plasticidade sináptica, na neurogênese e na modulação de circuitos límbicos e dopaminérgicos. Essas linhas de evidência não são contraditórias, mas complementares: o BDNF cerebral permanece um alvo terapêutico promissor, enquanto sua contraparte periférica ainda não demonstrou confiabilidade como biomarcador para o indivíduo.

Nesse contexto, o farmacêutico Xu (University of Florida) desenvolveu um ensaio de triagem de alto desempenho (high-throughput screening) para identificar compostos capazes de aumentar a expressão do BDNF diretamente no cérebro, contornando as limitações da medição periférica. Complementarmente, Calder et al. (2025) demonstraram que psicoplastógenos (substâncias que promovem neuroplasticidade, como cetamina e psicodélicos) não alteram os níveis periféricos de BDNF em humanos ($SMD = 0,024$; $p = 0,64$), apontando para a necessidade de métodos mais precisos, como neuroimagem molecular (PET, fMRI, MRS), para captar as mudanças neuroplásticas induzidas por essas substâncias diretamente no sistema nervoso central.

3 OS PSICODÉLICOS COMO NOVA FRONTEIRA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

3.1 MECANISMO DE AÇÃO MOLECULAR E A CASCATA 5-HT_{2A}-BDNF-TRKB

A psilocibina é um alcaloide natural extraído de cogumelos do gênero *Psilocybe*, cuja estrutura química é semelhante à da serotonina, o que lhe confere afinidade por receptores serotoninérgicos centrais (Sonda *et al.*, 2025). Após a ingestão, a psilocibina é convertida no fígado em psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina), seu metabólito ativo, por ação da fosfatase alcalina e de esterases hepáticas (Sonda *et al.*, 2025). A psilocina, por sua vez, atravessa a barreira hematoencefálica e atua como agonista parcial dos receptores 5-HT_{2A}, desencadeando a cascata de sinalização que culmina no aumento do BDNF e na promoção da neuroplasticidade (Nichols, 2021; Sonda *et al.*, 2025). Esse processo ocorre por meio de uma via intracelular bem caracterizada: a ativação dos receptores 5-HT_{2A} aciona a proteína Gq/11, que ativa a fosfolipase C (PLC). Esta enzima hidrolisa o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) em inositol trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ promove a liberação de cálcio dos estoques intracelulares, enquanto o DAG ativa a proteína quinase C (PKC). Esses eventos convergem para a ativação do fator de transcrição CREB, que estimula a transcrição do gene do BDNF. O BDNF, então, ativa seu receptor TrkB, desencadeando as vias PI3K/Akt e MAPK/ERK, que culminam na ativação de mTOR e no crescimento de novos espinhos dendríticos, a base da neuroplasticidade estrutural (Sonda *et al.*, 2025).

Além disso, há uma convergência notável entre psilocibina e cetamina: embora atuem em receptores primários distintos, a psilocibina como agonista 5-HT_{2A} e a cetamina como antagonista NMDA, ambas compartilham a mesma via final de sinalização BDNF-TrkB-mTOR. Estudos indicam que psicodélicos podem se ligar diretamente ao receptor TrkB com afinidades até 1.000 vezes maiores do que outros antidepressivos (Sonda *et al.*, 2025; Casarotto *et al.*, 2021).

Figura 4 – Cascata de sinalização da psilocibina envolvendo os receptores 5-HT2A e a via BDNF–TrkB–mTOR



Fonte: Elaborada pelas autoras (2026), com base em Casarotto et al. (2021), Carhart-Harris e Friston (2019) e Park et al. (2025).

3.2 MODELOS TEÓRICOS DE AÇÃO CEREBRAL: CSTC, REBUS E CCC

Três modelos complementares explicam os efeitos cerebrais dos psicodélicos, abrangendo desde alterações perceptivas até mudanças na organização funcional do cérebro. O modelo CSTC (Cortico-Striatal-Thalamo-Cortical) enfatiza o papel do tálamo como um filtro sensorial. Nesse modelo, os psicodélicos atuam inibindo neurônios gabaérgicos do estriado ventral e do pálido, o que desinibe o tálamo e aumenta o fluxo de informações sensoriais para o córtex. Esse mecanismo explica fenômenos perceptivos como a intensificação de cores e sons, a sinestesia e a sensação de "inundação sensorial" (Carhart-Harris & Friston, 2019).

O modelo REBUS (Relaxed Beliefs Under Psychedelics), fundamentado na teoria do processamento preditivo, propõe que os psicodélicos relaxam crenças de alta ordem ancoradas na Default Mode Network (DMN), conjunto de regiões cerebrais envolvidas em pensamentos autorreferenciais e na "voz interior". Ao reduzir o controle top-down (baseado em crenças

prévias) e aumentar a influência de informações ascendentes (bottom-up), os psicodélicos promovem um aumento da entropia cortical, tornando o cérebro menos rígido e mais flexível cognitivamente. Esse modelo explica o fim da ruminação, o surgimento de insights e a quebra de padrões de pensamento negativos característicos da depressão (Carhart-Harris & Friston, 2019).

O modelo CCC (Cortico-Claustro-Cortical) propõe que o claustrum, uma fina lâmina de substância cinzenta com alta densidade de receptores 5-HT_{2A}, atua como um "maestro" sincronizando as diferentes redes corticais. Os psicodélicos desorganizam essa função coordenadora, promovendo padrões de conectividade mais fluidos e menos estruturados, o que se manifesta como a dissolução do ego e a sensação de conexão com o todo.

Em conjunto, esses modelos convergem para a noção de que os psicodélicos atenuam a estrutura hierárquica rígida do cérebro, promovendo maior flexibilidade funcional e permitindo a reorganização de redes neurais mal-adaptativas.

3.3 EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA BASEADA EM ENSAIOS CLÍNICOS

O primeiro ensaio randomizado comparando psilocibina com um antidepressivo convencional foi conduzido por Carhart-Harris et al. (2021). O estudo, conduzido com 59 participantes, comparou psilocibina (25 mg, duas doses) com escitalopram (20 mg/dia) por 6 semanas. A taxa de remissão foi de 57% no grupo psilocibina contra 28% no grupo escitalopram. No entanto, cerca de 73% dos participantes identificaram corretamente sua alocação, comprometendo o cegamento do estudo.

Goodwin et al. (2022) conduziram o maior ensaio clínico até o momento, com 233 participantes com depressão resistente ao tratamento, randomizados para três doses: 1 mg, 10 mg e 25 mg de psilocibina. Os resultados demonstraram relação dose-resposta inequívoca: a dose de 25 mg foi superior ao placebo, enquanto a dose de 10 mg não diferiu do placebo. A resposta sustentada em 12 semanas foi de apenas 20,3%, indicando que a maioria dos respondedores iniciais não manteve o benefício. Além disso, três participantes no grupo de 25 mg apresentaram ideação suicida, todos não respondedores ao tratamento, um achado que dialoga diretamente com a necessidade de monitoramento rigoroso.

Raison et al. (2023), em estudo financiado pelo Usonia Institute (instituição sem fins lucrativos) e publicado no *JAMA*, demonstraram redução no escore MADRS de -12,3 pontos

($p < 0,001$), com efeito já observado no dia 8. Utilizaram niacina (100 mg) como placebo ativo, que produz flushing, representando uma tentativa de responder ao problema do descegaamento. A taxa de resposta sustentada foi de 41,7% no grupo psilocibina versus 11,4% no grupo niacina (OR 5,60), substancialmente superior aos 20,3% encontrados por Goodwin, diferença que pode refletir variações nas populações (MDD vs. TRD), nos instrumentos de medida (MADRS vs. QIDS-SR-16) ou nos protocolos de suporte psicológico (Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Raison et al., 2023; Reiff et al., 2020).

Apesar das limitações metodológicas, a consistência dos resultados positivos, especialmente no estudo independente de Raison, e a convergência dos mecanismos de ação com a via BDNF-TrkB-mTOR, posicionam a psilocibina como uma alternativa promissora para pacientes com depressão resistente ao tratamento.

3.4 DESAFIOS METODOLÓGICOS, SEGURANÇA E PERSPECTIVAS

A experiência subjetiva aguda ("a viagem") parece necessária: dose de 10 mg (efeitos mínimos) não diferiu do placebo, enquanto 25 mg foi superior. A intensidade da "experiência mística" correlaciona-se com desfechos terapêuticos. Quanto à segurança, Yousefi (2025) mostrou que a psilocibina prejudica funções executivas e lentifica o tempo de reação (Hedges' $g = 1,13$), exigindo ambiente controlado e proibição de dirigir. Do *et al.* (2024); Wu *et al.* (2025), sugerem que combinação é segura, mas 65% dos usuários relatam atenuação dos efeitos subjetivos.

Além desses desafios clínicos e subjetivos, o papel do farmacêutico é central para a implementação segura dessas terapias. Na pesquisa, farmacêuticos como Lu Bai (Hao *et al.*, 2017) e Baoji Xu (Liao *et al.*, 2023) desvendam mecanismos do BDNF; na biotecnologia, Renê Beleboni (Beleboni *et al.*, 2024) produz BDNF recombinante; na clínica, o farmacêutico avalia interações, monitora efeitos adversos, ajusta doses por perfil genético e garante dispensação segura. Portanto, o farmacêutico é essencial para que os avanços científicos em BDNF e psicodélicos se traduzam em tratamento seguro e eficaz para a depressão resistente. Farmacêuticos são essenciais para avaliar essas interações medicamentosas, ajustar regimes e garantir segurança na implementação clínica da psilocibina.

Estudos de neuroimagem: Carhart-Harris (2017) mostrou redução do fluxo na amígdala; Daws (2022) mostrou diminuição da modularidade da rede cerebral, com psilocibina

e ISRSs atuando por mecanismos distintos. O problema do descegamento persiste: 73% adivinham a alocação. Dominiak (2025) mostrou tamanho de efeito grande ($g \approx 1,05$), mas baixa qualidade metodológica (AMSTAR2). Beaglehole (2025) oferece contraponto crítico: evidências insuficientes para pressionar por maior disponibilidade, com peso maior para cetamina em populações com depressão resistente.

3.5 CONVERGÊNCIA MOLECULAR E COMPARAÇÃO CLÍNICA ENTRE CETAMINA E PSILOCIBINA

A cetamina e a psilocibina, apesar de atuarem em receptores primários distintos, a primeira como antagonista NMDA do glutamato, a segunda como agonista 5-HT2A da serotonina convergem para a mesma via final BDNF-TrkB-mTOR, validando este eixo como mecanismo central do efeito antidepressivo rápido (Casarotto *et al.*, 2021; Sonda *et al.*, 2025). Clinicamente, ambas compartilham ação rápida (horas) e necessidade de administração supervisionada devido aos seus efeitos subjetivos intensos. No entanto, a cetamina tem um corpo de evidências mais robusto e já é aprovada para depressão resistente, enquanto a psilocibina ainda é experimental e tem evidências mais limitadas (Beaglehole *et al.*, 2025). Esta comparação não invalida a psilocibina, mas contextualiza o entusiasmo: a via BDNF-TrkB-mTOR é promissora, mas a implementação clínica requer mais pesquisas e rigor metodológico.

Figura 5 – Comparação entre cetamina e psilocibina no tratamento da depressão resistente

COMPARAÇÃO: KETAMINA vs. PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO RESISTENTE (TRD)		
CARACTERÍSTICA	KETAMINA	PSILOCIBINA
 Via final		
 Tempo de ação	 Horas	 Horas/dias
 Duração do efeito	 Dias a semanas	 Semanas a meses
 Administração	 Intravenosa ou intranasal	 Oral
 Efeitos subjetivos	 Dissociação	 Psicodélicos (alucinações, sinestesia)
 Duração da sessão	 40–60 minutos	 6–8 horas
 Supervisão	 Sim (primeiras doses)	 Sim (obrigatória)

Fonte: Elaborada pelas autoras (2026), com base em Casarotto et al. (2021), Sonda et al. (2025), Park et al. (2025), Carhart-Harris e Friston (2019) e Goodwin et al. (2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados ao longo deste trabalho demonstram que os antidepressivos convencionais apresentam limitações significativas, incluindo latência terapêutica de 2 a 6 semanas, taxa de não resposta de aproximadamente 50% na primeira linha e efeitos adversos que comprometem a adesão ao tratamento agravadas pelo uso indiscriminado e pela automedicação, fenômenos intensificados durante a pandemia de COVID-19. Nesse contexto, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) consolida-se como um alvo terapêutico central, uma vez que seus níveis encontram-se reduzidos na depressão, especialmente no hipocampo e no córtex pré-frontal, e tratamentos eficazes normalizam sua expressão, restaurando a neuroplasticidade.

O exercício físico regular demonstrou modular positivamente o BDNF ($SMD = 1,03$; $p < 0,0001$), com efeitos agudos (pico aos 30 minutos) e crônicos (programas com duração igual ou superior a 12 semanas). Os psicodélicos, particularmente a psilocibina, atuam ativando a cascata 5-HT_{2A}-BDNF-TrkB-mTORC1, com ensaios clínicos randomizados demonstrando taxas de remissão superiores (57% vs. 28%) em comparação ao escitalopram. No entanto, desafios metodológicos persistem, incluindo problemas de cegamento (73% dos participantes identificaram corretamente sua alocação), durabilidade limitada do efeito (resposta sustentada de apenas 20,3% em 12 semanas) e efeitos colaterais cognitivos agudos (lentificação do tempo de reação, Hedges' $g = 1,13$).

Diante do exposto, conclui-se que a modulação do BDNF representa uma via transformadora para o tratamento da depressão, com o exercício físico e os psicodélicos como estratégias promissoras. Contudo, sua implementação clínica requer protocolos padronizados, ambiente controlado, suporte psicoterápico adequado e mais pesquisas que enderecem as limitações metodológicas e de segurança identificadas. O avanço científico na área demanda tanto inovação quanto ceticismo bem fundamentado, equilibrando o entusiasmo com o rigor metodológico.

Como toda pesquisa, este trabalho apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. As principais limitações identificadas são:

Tipo de revisão: O estudo constitui uma revisão narrativa da literatura, o que, embora permita uma abordagem ampla e integrativa do tema, está sujeito a vieses de seleção e interpretação, diferentemente de uma revisão sistemática com protocolo PRISMA.

Heterogeneidade dos estudos: Os ensaios clínicos analisados apresentam populações distintas (depressão resistente vs. depressão maior não resistente), diferentes doses de psilocibina (1 mg, 10 mg, 25 mg), diferentes instrumentos de medida (MADRS vs. QIDS-SR-16) e diferentes protocolos de suporte psicológico, o que dificulta comparações diretas entre os estudos.

Problemas de cegamento: Nos ensaios com psilocibina, o cegamento é parcialmente comprometido devido aos efeitos subjetivos intensos da substância, o que pode introduzir viés de expectativa e superestimar os efeitos terapêuticos (Carhart-Harris et al., 2021).

Durabilidade do efeito: As evidências sobre a manutenção dos efeitos antidepressivos da psilocibina em longo prazo são limitadas, com resposta sustentada em 12 semanas de apenas 20,3% no estudo de Goodwin et al. (2022).

Segurança: Os dados de segurança em longo prazo ainda são escassos, e os relatos de ideação suicida em pacientes não respondedores (Goodwin et al., 2022) indicam a necessidade de monitoramento rigoroso.

Qualidade metodológica das meta-análises: Conforme apontado por Dominiak et al. (2025), a maioria das meta-análises sobre psilocibina foi classificada como de baixa qualidade pelo instrumento AMSTAR-2, e a certeza da evidência, segundo o sistema GRADE, variou de baixa a moderada.

Generalização dos resultados: Os estudos foram conduzidos majoritariamente em populações ocidentais, com predominância de participantes brancos, o que limita a generalização dos achados para outras populações étnicas e culturais.

BDNF periférico vs. cerebral: Conforme discutido no trabalho, as medições de BDNF periférico não refletem adequadamente os níveis cerebrais da proteína, o que limita a interpretação dos dados sobre BDNF como biomarcador (Madsen et al., 2024; Calder et al., 2025).

REFERÊNCIAS

- AHMADNIA, H. et al. Neurobiological mechanisms and recent advances in drug-based therapeutics in depression. **Neuroscience**, v. 590, p. 120-142, 2025. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2025.11.002.
- AHMED, N. et al. A narrative review of synaptic transmission and its role in neurological and psychiatric disorders: a molecular perspective. **Cureus**, v. 18, n. 1, e100649, 2026. DOI: 10.7759/cureus.100649.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5-TR**. 5. ed. rev. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2023.
- ARTERO, S. et al. Gender differences in the association between depression and dementia. **Journal of Affective Disorders**, v. 111, n. 2-3, p. 177-187, 2008. DOI: 10.1016/j.jad.2008.02.013.
- ASHCROFT, S. K. et al. Effect of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in Stroke Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Stroke**, v. 53, n. 12, 2022. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.039919.
- BASSO, J. C.; SUZUKI, W. A. The effects of acute exercise on mood, cognition, neurophysiology, and neurochemical pathways: a review. **Brain Plasticity**, v. 2, n. 2, p. 127-152, 2017. DOI: 10.3233/BPL-160040.
- BEAGLEHOLE, B.; MANUEL, J. Reappraisal of the hype and hope offered by psilocybin treatment of depression. **New Zealand Medical Journal**, v. 138, n. 1622, p. 94-97, 2025. DOI: 10.26635/6965.7138.
- CALDER, A. E.; HASE, A.; HASLER, G. Effects of psychoplastogens on blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in humans: a systematic review and meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, v. 30, p. 763-776, 2025. DOI: 10.1038/s41380-024-02830-z.
- CARHART-HARRIS, R. L.; FRISTON, K. J. REBUS and the anarchic brain: toward a unified model of the brain action of psychedelics. **Pharmacological Reviews**, v. 71, n. 3, p. 316-344, 2019. DOI: 10.1124/pr.118.017160.
- CARHART-HARRIS, R. L. et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. **Scientific Reports**, v. 7, 13187, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-13282-7.
- CARHART-HARRIS, R. 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.
- CASAROTTO, P. C. et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. **Cell**, v. 184, n. 5, p. 1299-1313.e19, 2021. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.034.
- CHEN, M. et al. Assessing Causality Between Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor With Major Depression Disorder: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. **Brain and Behavior**, v. 15, n. 3, e70425, 2025. DOI: 10.1002/brb3.70425.
- DAWS, R. E. et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. **Nature Medicine**, v. 28, p. 844-851, 2022. DOI: 10.1038/s41591-022-01744-z.

- DO, A. et al. Serotonergic antidepressants combination in psilocybin-assisted psychotherapy: a case report. **Frontiers in Psychiatry**, v. 15, 1394962, 2024. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1394962.
- DOMINIAK, M. et al. Psilocybin for major depressive disorder: an umbrella review of meta-analyses. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 168, 105987, 2025. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2024.105987.
- DUMAN, R. S.; DEYAMA, S.; FOGAÇA, M. V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. **European Journal of Neuroscience**, v. 53, n. 1, p. 126-139, 2021. DOI: 10.1111/ejn.14630.
- GÓRNA, S. et al. Effects of Different Intensities of Endurance Training on Neurotrophin Levels and Functional and Cognitive Outcomes in Post-Ischaemic Stroke Adults: A Randomised Clinical Trial. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 6, 2810, 2025. DOI: 10.3390/ijms26062810.
- GOODWIN, G. 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.
- HAN, M. et al. Brain region-specific roles of brain-derived neurotrophic factor in social stress-induced depressive-like behavior. **Neural Regeneration Research**, v. 20, n. 1, p. 159-173, 2025. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01419.
- HAO, R. et al. BDNF Val66Met polymorphism impairs hippocampal long-term depression by down-regulation of 5-HT₃ receptors. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 11, 351, 2017. DOI: 10.3389/fncel.2017.00351.
- IRONSIDE, M. et al. Association of Lower Rostral Anterior Cingulate GABA⁺ and Dysregulated Cortisol Stress Response With Altered Functional Connectivity in Young Adults With Lifetime Depression: A Multimodal Imaging Investigation of Trait and State Effects. **American Journal of Psychiatry**, v. 181, n. 7, p. 639-650, 2024. DOI: 10.1176/appi.ajp.20230382.
- JEMNI, M. et al. Exercise improves depression through positive modulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a review based on 100 manuscripts over 20 years. **Frontiers in Physiology**, v. 14, 1102526, 2023. DOI: 10.3389/fphys.2023.1102526.
- JIANG, Y. A theory of the neural mechanisms underlying negative cognitive bias in major depression. **Frontiers in Psychiatry**, v. 15, 1348474, 2024. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1348474.
- LIAO, G. Y. et al. High-throughput screening for compounds that increase BDNF expression in neurons. **SLAS Discovery**, v. 28, n. 4, p. 173-182, 2023. DOI: 10.1016/j.slasd.2023.02.005.
- MADSEN, C. A. et al. The effect of antidepressant treatment on blood BDNF levels in depressed patients: a review and methodological recommendations for assessment of BDNF in blood. **European Neuropsychopharmacology**, v. 87, p. 35-55, 2024. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2024.06.008.
- MALHI, G. S. et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 55, n. 1, p. 7-117, 2021. DOI: 10.1177/0004867420979353.

- McINTYRE, R. S. et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. **World Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 394-412, 2023. DOI: 10.1002/wps.21120.
- MIKI, T. et al. TrkB blockade in juvenile rats mimics early-life stress effects on prefrontal GABAergic neurons and working memory. **Developmental Cognitive Neuroscience**, v. 72, 101456, 2025. DOI: 10.1016/j.dcn.2025.101456.
- MIRANDA, M. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, 363, 2019. DOI: 10.3389/fncel.2019.00363.
- NICHOLS, D. E. Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 376, n. 1, p. 1-8, 2021. DOI: 10.1124/jpet.120.000200.
- PALITSKY, R. et al. Importance of Integrating Spiritual, Existential, Religious, and Theological Components in Psychedelic-Assisted Therapies. **JAMA Psychiatry**, v. 80, n. 7, p. 743-749, 2023. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.1554.
- PALITSKY, R. et al. A framework for assessment of adverse events occurring in psychedelic-assisted therapies. **Journal of Psychopharmacology**, v. 38, n. 8, p. 690-700, 2024. DOI: 10.1177/02698811241265756.
- PALITSKY, R. et al. A critical evaluation of psilocybin-assisted therapy protocol components from clinical trial patients, facilitators, and caregivers. **Psychotherapy**, v. 62, n. 3, p. 348-362, 2025. DOI: 10.1037/pst0000551.
- PALUMBO, A. et al. BDNF-TrkB signaling pathways in depression: MAPK, PI3K and PLC- γ . **Neurobiology of Disease**, v. 185, 106234, 2025. DOI: 10.1016/j.nbd.2025.106234.
- PARK, D. et al. The therapeutic potential of psilocybin beyond psychedelia through shared mechanisms with ketamine. **Molecular Psychiatry**, v. 30, p. 4910-4927, 2025. DOI: 10.1038/s41380-025-03100-2.
- PRIYA, M. R. et al. Prevalence of self medication-an insight. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 7, p. 1-11, 2021. DOI: 10.20959/wjpr20217-20777.
- RAISON, C. L. et al. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 330, n. 9, p. 843-853, 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.14530.
- RAWIUK, M. et al. Acute exercise effects on plasma BDNF and mood: a single-session study. **Journal of Sport and Health Science**, v. 14, p. 100-110, 2025. DOI: 10.1016/j.jshs.2025.100110.
- REIFF, C. M. et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 5, p. 391-410, 2020. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19010035.
- RODRIGUES, É. F. et al. Challenges in the production of recombinant brain-derived neurotrophic factor. **Trends in Biotechnology**, v. 42, n. 6, p. 689-702, 2024. DOI: 10.1016/j.tibtech.2023.11.003.
- SCOTT, F. et al. Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression. **Journal of Psychopharmacology**, v. 37, n. 3, p. 268-278, 2023. DOI: 10.1177/02698811221104058.

SONDA, S. et al. Emerging mechanisms of psilocybin-induced neuroplasticity. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 46, n. 11, p. 1130-1143, 2025. DOI: 10.1016/j.tips.2025.08.012.

SÜLEYMANOĞULLARI, M. et al. Effects of regular exercise on peripheral brain-derived neurotrophic factor in neurological and non-neurological populations: a meta-analysis with meta-regression. **Brain Sciences**, v. 16, n. 1, 39, 2026. DOI: 10.3390/brainsci16010039.

TOLESON, J. et al. Hyporeactivity of the HPA axis to acute stress in depression: a meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 160, 106789, 2024. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2024.106789.

VALTUILLE, Z. et al. Psychotropic medication prescribing for children and adolescents after the onset of the COVID-19 pandemic. **JAMA Network Open**, v. 7, n. 4, e247965, 2024. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.7965.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide**. Geneva, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>. Acesso em: 10 jun. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depressive disorder (depression)**. Geneva, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 10 jun. 2026.

WU, H. et al. BDNF Gene Polymorphism and Antidepressant Response in Han Chinese Patients with First-Episode Late-Life Depression. **Alpha Psychiatry**, v. 26, n. 2, 39955, 2025. DOI: 10.31083/AP39955.

YOUSEFI, P. et al. Acute effects of psilocybin on attention and executive functioning in healthy volunteers: a systematic review and multilevel meta-analysis. **Psychopharmacology**, v. 242, p. 1171-1196, 2025. DOI: 10.1007/s00213-025-06788-6.

YU, H.; CHEN, Z. Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 32, n. 1, p. 3-11, 2011. DOI: 10.1038/aps.2010.184.