

SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e
Cuidado na Sociedade Moderna

Capítulo 57

Edição XXX

TERAPIAS EMERGENTES COM PSICOTRÓPICOS EM TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

VERIDIANA POWARCZUK¹
MANOELLA KESSLER GOMES RODRIGUES¹
THAISA FERNANDA SCHUH¹
ANA CAROLINA BALDI PASQUALINI¹
HENRIQUE WOJCIECHOWSKI OSORIO¹
MATIAS LOPES BURGER²
TOMÁS MATTER WECHSLER¹

¹Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

²Discente – Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Palavras-chave: Transtornos Mentais; Psicotrópicos; Psicofarmacologia.

DOI:

10.59290/0223950006

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os transtornos psiquiátricos constituem uma das principais causas de incapacidade e perda de qualidade de vida em todo o mundo, representando um importante desafio para os sistemas de saúde. Apesar dos avanços alcançados com o desenvolvimento de antidepressivos, antipsicóticos e estabilizadores de humor, uma parcela significativa dos pacientes permanece sintomática mesmo após múltiplas tentativas terapêuticas adequadas. Condições como depressão resistente ao tratamento (DRT), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtornos por uso de substâncias, ansiedade grave e ideação suicida persistente evidenciam as limitações dos modelos farmacológicos tradicionais, baseados predominantemente na modulação de neurotransmissores monoaminérgicos.

Nas últimas décadas, esse cenário impulsionou o ressurgimento do interesse científico por substâncias psicotrópicas anteriormente restritas ao contexto experimental ou recreativo. Entre elas, destacam-se a cetamina e escetamina, os psicodélicos clássicos, como a psilocibina, a terapia assistida por 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), além dos canabinoides medicinais. Diferentemente dos tratamentos convencionais, essas abordagens apresentam mecanismos de ação inovadores, envolvendo modulação glutaminérgica, aumento de neuroplasticidade, reorganização de circuitos neurais e alterações em redes cerebrais relacionadas à autorreferência, ruminação e processamento emocional. Evidências recentes sugerem que tais intervenções podem produzir benefícios clínicos rápidos e potencialmente duradouros, especialmente em pacientes refratários aos tratamentos disponíveis. A escetamina, por exemplo, demonstrou capacidade de reduzir sintomas depressivos graves e ideação suicida

em questão de horas, por meio do antagonismo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e da indução de plasticidade sináptica acelerada.

De forma semelhante, a terapia assistida por MDMA vem demonstrando resultados promissores no tratamento do TEPT, com melhora significativa dos sintomas centrais, redução de manifestações dissociativas e impacto positivo sobre a funcionalidade dos pacientes. Já os canabinoides medicinais apresentam evidências mais limitadas, com possíveis benefícios modestos para sintomas de ansiedade e distúrbios de sono, mas ainda sem comprovação robusta de eficácia para depressão, TEPT ou transtornos por uso de substâncias, além de preocupações relacionadas aos efeitos adversos associados ao delta-9-tetraidrocanabinol (THC).

Apesar do entusiasmo crescente, a incorporação dessas terapias à prática clínica exige cautela. Questões metodológicas importantes, como amostras reduzidas, heterogeneidade dos protocolos e dificuldades inerentes ao mascaramento dos participantes em estudos com substâncias psicoativas, ainda limitam a força das evidências disponíveis. Nesse contexto, o presente capítulo busca revisar as principais evidências acerca das terapias emergentes com psicotrópicos em transtornos psiquiátricos de difícil manejo, abordando seus mecanismos de ação, benefícios clínicos potenciais, limitações metodológicas e perspectivas futuras. A compreensão crítica dessas abordagens é fundamental para avaliar seu papel no desenvolvimento de uma psiquiatria mais personalizada, baseada em mecanismos neurobiológicos inovadores e sustentada por evidências científicas de qualidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio da base de dados MED-

LINE, acessada pela plataforma PubMed. A pesquisa teve como objetivo revisar a literatura disponível acerca de terapias emergentes com psicotrópicos no tratamento de transtornos psiquiátricos.

A estratégia de busca utilizou termos relacionados a transtornos mentais e transtornos resistentes ao tratamento, associados aos termos referentes às intervenções de interesse, incluindo 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), cetamina, escetamina, psilocibina, psicodélicos e canabinoides. Foram incluídos artigos publicados no ano de 2026, em língua inglesa, que abordassem a temática proposta e corresponderem a revisões sistemáticas, metanálises ou ensaios clínicos.

Foram excluídos artigos que não abordavam diretamente o tema do estudo, que não atendiam aos tipos de estudo previamente estabelecidos, bem como aqueles considerados inadequados aos objetivos da revisão após análise de relevância e adequação ao tema proposto. Após a aplicação dos critérios de seleção, oito artigos foram selecionados para compor o estudo e submetidos à leitura para coleta e síntese dos principais achados. A coleta dos dados foi realizada entre junho e agosto de 2026.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos selecionados avaliaram diferentes terapias psicotrópicas emergentes aplicadas a transtornos psiquiátricos, contemplando distintos desenhos de estudo, populações e desfechos clínicos. Para facilitar a apresentação e a análise dos achados, os resultados foram organizados de acordo com a substância ou classe terapêutica investigada, sendo divididos nos seguintes subtópicos: 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), canabinoides, psicodélicos clássicos e escetamina.

3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA)

A metanálise de Fares-Otero *et al.* (2026) reuniu ensaios clínicos randomizados com adultos portadores de TEPT, avaliando a eficácia da terapia assistida por MDMA em comparação a grupos controle.

O desfecho mais consistente encontrado foi a redução dos sintomas dissociativos associada ao tratamento com MDMA. Os sintomas gerais e o funcionamento global também melhoraram, mas com heterogeneidade substancial entre os estudos. Já os sintomas depressivos não mostraram evidência confiável de melhora, dada a grande variação de resultados entre os trabalhos. Isso ocorre devido às diferentes metodologias aplicadas, sobretudo, pela utilização de placebo inativo ou de doses de MDMA reduzidas nos grupos controle.

Por essas limitações e pela falta de acompanhamento dos pacientes a longo prazo, os autores classificaram a certeza geral da evidência como muito baixa, conforme o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Assim, os resultados devem ser interpretados com cautela.

Canabinoides

A revisão sistemática e metanálise de Wilson *et al.* (2026) considerou 54 trabalhos, que, em conjunto, registraram 2.477 participantes com condições distintas. Do ponto de vista metodológico, 44% dos 54 estudos incluídos foram classificados como de alto risco de viés, e a certeza da evidência, avaliada pelo sistema GRADE, foi predominantemente baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos. Além disso, 20% dos estudos foram considerados de alto risco quanto a conflitos de interesse, relacionados sobretudo ao envolvimento de autores com a indústria e a papéis pouco claros de patrocinadores no desenho e relato dos estudos.

Em relação aos resultados em si, foram encontrados dados estatísticos válidos, porém com certeza da evidência baixa e somente em casos de transtorno por uso de cannabis, dos tiques associados à síndrome de Tourette e dos traços do transtorno do espectro autista.

Para o transtorno por uso de cannabis, a combinação farmacêutica de canabidiol e delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), na forma de nabiximols, reduziu significativamente os sintomas de abstinência em comparação ao placebo, embora esse efeito tenha deixado de ser significativo nas análises de sensibilidade após a exclusão de estudos com o alto risco de viés. Não houve, contudo, efeito significativo sobre o desejo compulsivo (*craving*) por cannabis nem sobre os problemas associados ao seu uso. Quanto à síndrome de Tourette, observou-se redução significativa na gravidade dos tiques somente quando o canabidiol foi administrado juntamente ao THC. Isoladamente, os compostos não resultaram em evidência relevante. Já no transtorno do espectro autista, verificou-se melhora significativa com o uso de canabinoides, porém com certeza de evidência GRADE muito baixa e alto risco de viés em ambos os estudos que contribuíram para esse desfecho.

Em contrapartida, para diversas outras condições não foi identificado benefício estatisticamente significativo dos canabinoides frente ao placebo: transtorno de ansiedade, transtornos psicóticos, transtorno por uso de opioides, anorexia nervosa, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno bipolar. Porém, é válido destacar o achado relativo ao transtorno por uso de cocaína, no qual os canabinoides associaram-se a um aumento, e não redução, do *craving* por cocaína em comparação ao grupo controle, um resultado na direção oposta à esperada clinicamente.

Em síntese, os resultados estatisticamente válidos desta metanálise indicam evidência de baixa certeza para sintomas específicos do transtorno por uso de cannabis, para os tiques associados à síndrome de Tourette e para os traços do transtorno do espectro autista. Para as demais condições investigadas, incluindo ansiedade, TEPT, transtornos psicóticos e transtorno por uso de opioides, tabaco e cocaína, não houve evidência de benefício.

Psicodélicos clássicos

Os estudos selecionados sobre psicodélicos clássicos apresentaram desenhos e objetivos distintos, abrangendo investigações mecanísticas em voluntários saudáveis, revisões sistemáticas e metanálises de transtornos psiquiátricos, além de ensaio clínico randomizado em transtorno por uso de cocaína. Essa heterogeneidade limita comparações diretas entre os trabalhos, mas permite avaliar, em conjunto, efeitos neurobiológicos, sinais de eficácia clínica e principais fragilidades metodológicas. No campo mecanístico, Girn *et al.* (2026), em mega-análise internacional de 11 conjuntos de dados de ressonância magnética funcional (fMRI, do inglês *functional magnetic resonance imaging*) envolvendo 273 participantes saudáveis expostos a psilocibina, dietilamida do ácido lisérgico (LSD), mescalina, N,N-dimetiltriptamina (DMT) ou ayahuasca, identificaram aumento relativamente consistente da conectividade entre redes cerebrais normalmente mais segregadas, especialmente entre redes de associação, como a rede de modo padrão (*default mode network*) e a frontoparietal, e redes visuais, somatomotoras e de atenção. Também foi observado aumento da conectividade corticostriatal, enquanto os efeitos intrarede foram, em geral, fracos a moderados e variáveis, não sustentando uma redução global e homogênea da conectividade durante o estado psicodélico.

Resultados convergentes quanto aos efeitos cerebrais agudos foram observados por Lyons *et al.* (2026), em estudo exploratório publicado na *Nature Communications* com 28 voluntários saudáveis sem experiência psicodélica prévia. Após 25 mg de psilocibina, houve aumento significativo da complexidade do sinal cerebral e redução da potência alfa, indicando alterações eletrofisiológicas agudas mais robustas do que as modificações persistentes detectadas por ressonância magnética funcional. Um mês após a administração, os achados de fMRI foram predominantemente fracos e não significativos, sem alterações generalizadas consistentes da conectividade intra ou entre redes. Foram observadas alterações em medidas de difusão nos tratos prefrontal-estriatal e prefrontal-talâmico, além de aumento de *insight*, bem-estar e melhora específica em um componente de flexibilidade cognitiva, porém esses achados permaneceram exploratórios. A pequena amostra, a ausência de randomização, a ordem fixa das doses e o caráter mecanístico do estudo limitam a extrapolação para eficácia terapêutica.

Em relação à eficácia clínica, Meshkat *et al.* (2026) realizaram uma metanálise de 14 ensaios clínicos randomizados, com 643 participantes, avaliando intervenções com psilocibina, LSD, ayahuasca e outras terapias psicodélicas assistidas em depressão, transtorno de estresse pós-traumático e ansiedade. Foram observados benefícios estatisticamente significativos em comparação aos controles, com efeito de grande magnitude para depressão e TEPT e de magnitude moderada para ansiedade. A heterogeneidade foi substancial para depressão, mas baixa para os demais desfechos, e os resultados principais permaneceram semelhantes após exclusão de estudos com maior risco de viés, aumentando a robustez das estimativas. Entretanto, os grupos-controle também apresentaram melhora considerável ao longo do

acompanhamento. Como esses participantes frequentemente recebem psicoterapia, preparação, integração e acompanhamento clínico estruturado, os resultados não permitem atribuir toda a melhora observada exclusivamente ao componente farmacológico. Além disso, não houve diferença significativa entre placebo ativo e inativo quanto ao efeito tratamento-controle para depressão ou TEPT, e dificuldades relacionadas à expectativa e ao cegamento permaneceram relevantes para a interpretação dos achados.

A evidência mostrou-se menos consistente em TDAH adulto. Na revisão sistemática de Chmiel *et al.* (2026), foram incluídos cinco estudos, com predominância de pesquisas naturais de microdosagem e apenas um ensaio clínico randomizado. Os estudos não controlados relataram redução de sintomas autorreferidos, mas apresentavam importantes limitações, incluindo ausência de cegamento e randomização, autoseleção dos participantes, exposição não padronizada e perdas relevantes de seguimento. No único ensaio randomizado, com 53 adultos com TDAH, ambos os grupos apresentaram melhora ao longo de seis semanas, porém não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre LSD em baixa dose e placebo nos sintomas principais. Dessa forma, os sinais positivos observados em estudos naturais não foram confirmados pela evidência controlada disponível, e a revisão não estabeleceu eficácia dos psicodélicos para TDAH adulto.

Por outro lado, Hendricks *et al.* (2026), em ensaio clínico randomizado publicado no *JAMA Network Open*, avaliaram 40 adultos com transtorno por uso de cocaína tratados com psilocibina ou placebo ativo, ambos associados ao mesmo protocolo de psicoterapia. O grupo psilocibina apresentou proporção significativamente maior de dias sem uso de cocaína, maior

frequência de abstinência completa até 180 dias e menor risco de primeiro lapso. A abstinência completa ocorreu em 6 de 20 participantes tratados com psilocibina e em nenhum dos controles. Apesar da consistência entre os desfechos, o pequeno tamanho amostral gerou imprecisão importante em algumas estimativas. Além disso, embora o estudo tenha sido formalmente quádruplo-cego e utilizado placebo ativo, o mascaramento foi substancialmente comprometido, uma vez que a maioria dos participantes e terapeutas identificou corretamente a condição de tratamento. Os eventos adversos foram mais frequentes com psilocibina, mas não foram registrados eventos graves relacionados ao tratamento. Assim, o estudo demonstrou um sinal clínico promissor para redução do uso de cocaína, porém ainda de caráter preliminar.

Em conjunto, os estudos analisados indicam que os psicodélicos clássicos produzem alterações neurobiológicas agudas consistentes e apresentam sinais de benefício clínico em alguns transtornos, especialmente depressão, TEPT, ansiedade e, preliminarmente, transtorno por uso de cocaína. Entretanto, a eficácia não foi uniforme entre as diferentes indicações, como demonstrado pela ausência de superioridade do LSD sobre placebo no TDAH. A força das conclusões é limitada por heterogeneidade entre substâncias e protocolos, amostras pequenas em alguns ensaios, dificuldade de manutenção do cegamento, influência do contexto psicoterapêutico e escassez de estudos confirmatórios de maior porte.

Escetamina

A escetamina é o S-enantiômero da cetamina, medicamento amplamente usado como anestésico de ação rápida, e age por mecanismos distintos dos antidepressivos tradicionais, o que representa uma mudança de paradigma no tratamento da depressão. Seu efeito primário é

atribuído ao antagonismo não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), promovendo modulação rápida da sinalização glutamatérgica, elevação do fator neurotrófico derivado do cérebro e estímulo à sinaptogênese e à neuroplasticidade. Secundariamente, interage com os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e de receptores sigma. Eleva também a pressão arterial e a frequência cardíaca, o que exige monitorização cardiovascular em seu uso psiquiátrico (HU *et al.*, 2026).

Sua indicação principal é a depressão resistente ao tratamento (DRT), definida pela falha terapêutica após o uso de ao menos dois antidepressivos em dose e tempo adequados. Em ensaio clínico randomizado, seu uso por via intranasal associado a um antidepressivo oral reduziu em cerca de 4 pontos o escore da escala de depressão de Montgomery-Åsberg, que varia de 0 a 60 pontos, em 28 dias, quando comparado ao uso de placebo associado ao mesmo antidepressivo (HU *et al.*, 2026). A diferença foi pequena, porém estatisticamente significativa, e se manteve ao reunir os resultados de diferentes ensaios. Considerando as vias intranasal e intravenosa, foram relatadas taxas de resposta de 50% a 70% nas primeiras 24 horas. Em estudo de coorte com 218 pacientes com DRT, 54% responderam ao spray nasal em um mês, com manutenção da resposta aos três meses, ainda que sem grupo de comparação. Porém, esses números devem ser interpretados com cautela, pois os ensaios são de curta duração e os efeitos dissociativos dificultam o cegamento, o que pode ampliar a diferença observada.

Os efeitos adversos de curto prazo são bem descritos. Sintomas dissociativos são frequentes e proporcionais à dose, mas resolvem-se tipicamente em horas e raramente levam à interrupção do tratamento. Os efeitos de longo prazo, porém, são incertos. Os estudos sobre função cognitiva são conflitantes, e os riscos

urinários, hepáticos e cardiovasculares são inferidos do uso crônico de cetamina, e não da escetamina em si. Além disso, o potencial de abuso levou a *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos, a condicionar sua comercialização a uma estratégia formal de mitigação de risco. As contraindicações incluem: hipertensão não controlada, transtorno psicótico prévio, instabilidade clínica, gestação, lactação e transtorno por uso de substâncias ativo. Na prática, a administração ocorre em serviço certificado, com aferição da pressão arterial aos 40 minutos e às 2 horas após a dose, observação dos sintomas dissociativos e reavaliação da ideação suicida. No seguimento, acrescentam-se avaliação cognitiva, triagem toxicológica urinária e monitorização de função renal e hepática.

No Ocidente, a aprovação regulatória foi rápida e convergente. Nos Estados Unidos, a FDA autorizou a formulação intranasal em 2019 para DRT em associação a antidepressivo oral, e posteriormente para depressão maior com ideação ou comportamento suicida agudo. Na Europa, também em 2019, a *European Medicines Agency* (EMA) concedeu autorização para as mesmas indicações, embora os Estados-membros imponham restrições adicionais. Por outro lado, o posicionamento clínico é divergente: a *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), no Canadá, recomenda a escetamina como terceira linha para DRT, enquanto o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no Reino Unido, restringe seu uso a contextos de pesquisa por razões de custo-efetividade.

Em síntese, a escetamina é a terapia emergente de maior consolidação regulatória entre as discutidas neste capítulo e a única com aprovação formal como antidepressivo, com ação rápida e eficácia em pacientes refratários. Ain-

da assim, apresenta riscos, exigindo indicação e monitorização criteriosas, assim como limitações de conhecimento, como dados de seguimento a longo prazo e comparações diretas com outras intervenções de ação rápida.

CONCLUSÃO

Os resultados descritos ao longo deste capítulo evidenciam o potencial das terapias emergentes com psicotrópicos no tratamento de diversos transtornos psiquiátricos. A substância MDMA obteve resultados favoráveis no TEPT, enquanto os canabinoides demonstraram benefícios mais restritos a condições e sintomas específicos. Outrossim, os psicodélicos clássicos revelaram achados promissores, especialmente para depressão, TEPT, ansiedade e transtorno por uso de cocaína, ainda que limitações metodológicas dificultem a atribuição desses efeitos somente às substâncias.

A escetamina, por sua vez, destaca-se como a intervenção com maior consolidação clínica e regulatória, fortalecida por evidências de ação antidepressiva rápida, embora ainda existam limitações quanto à magnitude dos efeitos e aos dados de segurança em longo prazo. Assim, a heterogeneidade dos estudos, as pequenas amostras, as dificuldades de cegamento e o acompanhamento limitado reforçam a relevância de interpretar os achados com prudência e de ampliar as evidências sobre a eficácia e segurança dessas terapias. Diante dessas limitações, fazem-se necessários estudos adicionais, com amostras mais amplas e períodos de acompanhamento prolongados, a fim de avaliar de forma mais consistente a eficácia e a segurança dessas intervenções, bem como esclarecer seu papel terapêutico e suas perspectivas futuras na prática psiquiátrica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHMIEL, J.; MALINOWSKA, A.; KURPAS, D. The Use of Psychedelics in the Treatment of Adult ADHD: A Systematic and Mechanistic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 27, n. 8, p. 3453, 2026. DOI: 10.3390/ijms27083453.

FARES-OTERO, N. E.; FURUKAWA, Y.; SIJBRANDIJ, M. *et al.* Efficacy of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Therapy for Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Functional Outcomes. *European Neuropsychopharmacology*, v. 107, p. 112802, 2026. DOI: 10.1016/j.euro-neuro.2026.112802.

GIRN, M.; DOSS, M. K.; ROSEMAN, L. *et al.* An International Mega-Analysis of Psychedelic Drug Effects on Brain Circuit Function. *Nature Medicine*, v. 32, n. 4, p. 1543–1554, 2026. DOI: 10.1038/s41591-026-04287-9.

HENDRICKS, P. S.; LAPPAN, S. N.; SHELTON, R. C. *et al.* Psilocybin in the Treatment of Cocaine Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, v. 9, n. 5, e2611029, 2026. DOI: 10.1001/jamanet-workopen.2026.11029.

HU, H. L.; HUANG, Q. Z.; XIE, P. X. A Comprehensive Review of the Clinical Progress of Esketamine: From Anesthesia to Antidepressant Therapy. *Medicine*, v. 105, n. 18, e48570, 2026. DOI: 10.1097/MD.00000000000048570.

LYONS, T.; SPRIGGS, M.; KERKELÄ, L. *et al.* Human Brain Changes after First Psilocybin Use. *Nature Communications*, v. 17, n. 1, p. 3977, 2026. DOI: 10.1038/s41467-026-71962-3.

MESHKAT, S.; LIN, Q.; SOUSA-HO, R. *et al.* Magnitude of Response in Treatment and Control Groups within Psychedelic Trials for Psychiatric Disorders: A Meta-Analysis. *European Psychiatry*, v. 69, n. 1, e32, 2026. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2026.10168.

WILSON, J.; DOBSON, O.; LANGCAKE, A. *et al.* The Efficacy and Safety of Cannabinoids for the Treatment of Mental Disorders and Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Psychiatry*, v. 13, n. 4, p. 304–315, 2026. DOI: 10.1016/S2215-0366(26)00015-5.