

PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO RESISTENTE: REVISÃO DA LITERATURA E ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA NO PARANÁ (BRASIL)

GATTIBONI, Douglas Berto¹
FORTUNATO, Matheus²
CAVALLI, Rafael Osório³
RADAELLI, Patrícia Barth⁴

RESUMO

Objetivo: Avaliar o potencial terapêutico da psilocibina no manejo do Transtorno Depressivo Resistente (TDR), articulando evidências clínicas internacionais com dados epidemiológicos do estado do Paraná, Brasil. **Métodos:** Conduzimos uma revisão da literatura com abordagem sistematizada, incluindo as bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e LILACS. Foram utilizados descritores controlados (MeSH/DeCS) e termos livres relacionados a “psilocibina” e “transtorno depressivo resistente”, sem restrição de idioma. Definimos previamente critérios de inclusão e exclusão, e a triagem dos estudos foi realizada de forma independente por revisores. Paralelamente, analisamos dados secundários do DATASUS referentes a 2024 (SIH/SUS, SIA/SUS e SIM), com cálculo de frequências, taxas e custos. A qualidade metodológica foi avaliada com ferramentas adequadas ao tipo de estudo, como RoB 2 (ensaios clínicos) e Newcastle-Ottawa Scale (observacionais). **Resultados:** Em 2024, o Paraná registrou 2.552 internações hospitalares por F32/F33, com predominância feminina (60,5%) e custo agregado aproximado de R\$ 2,0 milhões. No mesmo período, o SIA/SUS contabilizou mais de 361 milhões de procedimentos ambulatoriais relacionados à saúde mental (≈R\$ 1,89 bilhão), evidenciando a magnitude da demanda contínua. O SIM notificou 58 óbitos (55 por F32; 3 por F33). Na literatura internacional, ensaios clínicos recentes indicam efeitos antidepressivos rápidos e relevantes da psilocibina associada à psicoterapia, embora limitados por amostras pequenas, seguimento curto e contextos altamente controlados. **Conclusões:** O TDR impõe custos expressivos ao SUS no Paraná e persiste como um desafio clínico e econômico. As evidências internacionais sugerem que a psilocibina pode representar alternativa promissora, mas sua aplicabilidade em sistemas públicos de saúde ainda depende de ensaios clínicos nacionais que confirmem eficácia, segurança e custo-efetividade. Este estudo aproxima a discussão global sobre psicodélicos da realidade brasileira, oferecendo subsídios para futuras pesquisas e para o debate em políticas públicas de saúde mental.

PALAVRAS-CHAVE: Psilocibina; Transtorno Depressivo Resistente; Psicodélicos; Saúde Mental; DATASUS

PSILOCYBIN FOR TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION: LITERATURE REVIEW AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS IN PARANÁ (BRAZIL)

ABSTRACT

Objective: To assess the therapeutic potential of psilocybin in the management of Treatment-Resistant Depression (TRD), combining international clinical evidence with epidemiological data from the state of Paraná, Brazil. **Methods:** We conducted a literature review with a systematized approach, covering PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, and LILACS databases. Controlled descriptors (MeSH/DeCS) and free-text terms related to “psilocybin” and “treatment-resistant depression” were used, with no language restrictions. Inclusion and exclusion criteria were defined a priori, and study selection was independently performed by reviewers. In parallel, we analyzed 2024 DATASUS data for Paraná (SIH/SUS, SIA/SUS, SIM), calculating frequencies, rates, and costs. Methodological quality was appraised with tools suited to each study design, including RoB 2 for randomized trials and the Newcastle-Ottawa Scale for observational studies. **Results:** In 2024, Paraná recorded 2,552 hospital admissions for F32/F33, predominantly among women (60.5%), with total costs approaching BRL 2.0 million. In the same period, SIA/SUS reported over 361 million outpatient mental health procedures (≈BRL 1.89 billion), highlighting the substantial ongoing demand. SIM registered 58 deaths (55 due to F32; 3 due to F33). International clinical trials indicate rapid and clinically meaningful antidepressant effects of psilocybin-assisted psychotherapy, though constrained by small samples, short follow-up, and highly controlled settings. **Conclusions:** TRD imposes a significant clinical and economic burden on Paraná’s public health system. International evidence suggests psilocybin as a promising alternative; however, its feasibility in public health settings depends on Brazilian clinical trials assessing effectiveness, safety, and cost-effectiveness. This study contributes by linking global

¹ Acadêmico do 10º período do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: douglera.dbg@gmail.com

² Psiquiatra, CRM 28076 PR RQE 20246, E-mail: matheusxumi@hotmail.com

³ Psicólogo, Membro da associação Psicodélica do Brasil, CRP/PR 08/22.656 E-mail: rafaelocavalli@gmail.com

⁴ Doutora em Letras-Linguagem e Sociedade, E-mail: patricab@fag.edu.br

evidence on psychedelics to the Brazilian context, providing support for future research and public health policy discussions in mental health.

KEYWORDS: Psilocybin; Treatment-Resistant Depression; Psychedelics; Mental Health; DATASUS

1. INTRODUÇÃO

A depressão é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das principais causas de incapacidade no mundo, afetando mais de 280 milhões de pessoas em diferentes faixas etárias e contextos socioculturais (WHO, 2021). Trata-se de um transtorno de grande impacto não apenas individual, mas também social e econômico, que frequentemente leva à perda de qualidade de vida e à redução da produtividade.

No Brasil, a situação é igualmente preocupante. Altas taxas de afastamento laboral, internações psiquiátricas recorrentes e o aumento progressivo no consumo de psicofármacos indicam a magnitude do problema no âmbito da saúde pública (DATASUS, 2022). Estimativas sugerem que entre 20% e 30% dos pacientes não respondem de forma adequada aos tratamentos convencionais, caracterizando o Transtorno Depressivo Resistente (TDR). Essa condição, além de estar associada à cronicidade do quadro, relaciona-se ao risco aumentado de ideação e comportamento suicida, com implicações diretas na morbimortalidade e na sobrecarga socioeconômica (CARVALHO; FERNANDES, 2020).

Apesar dos avanços em farmacoterapia e em abordagens não farmacológicas, as opções terapêuticas eficazes para o TDR continuam limitadas. Essa escassez impacta diretamente a prática clínica, uma vez que muitos pacientes permanecem sintomáticos após múltiplas tentativas de tratamento, e reflete na saúde pública, sobretudo em países de renda média como o Brasil. No Sistema Único de Saúde (SUS), observa-se sobrecarga assistencial em diferentes níveis de atenção, agravada pela falta de terapias de resposta rápida e pela ausência de protocolos que considerem novas estratégias farmacológicas. Além disso, inexitem análises nacionais que relacionem a magnitude epidemiológica do TDR com a viabilidade de intervenções inovadoras, como a psilocibina.

A psilocibina, alcaloide presente em fungos do gênero *Psilocybe*, foi objeto de intenso interesse científico nas décadas de 1950 e 1960, quando chegou a ser utilizada em contextos psiquiátricos experimentais. No entanto, a classificação dessas substâncias como proibidas em convenções internacionais, associada ao movimento da “guerra às drogas”, interrompeu seu uso clínico e praticamente paralisou a pesquisa durante décadas (RUTTENBERG; WOLF, 2017).

A partir dos anos 2000, observa-se um ressurgimento no campo dos psicodélicos, impulsionado tanto pelo avanço das neurociências quanto pela busca de alternativas para quadros psiquiátricos refratários. Instituições de referência, como a Johns Hopkins University e o Imperial College London,

retomaram os estudos com protocolos metodológicos rigorosos e ambiente clínico controlado. Os ensaios recentes demonstraram efeitos antidepressivos rápidos, clinicamente relevantes e, em alguns casos, sustentados, inclusive em pacientes com TDR (CARHART-HARRIS *et al.*, 2016; GRIFFITHS *et al.*, 2016; DAVIS *et al.*, 2020; GOODWIN *et al.*, 2022).

Embora os resultados internacionais sejam promissores, eles ainda se concentram em países de alta renda e em cenários altamente controlados, distantes da realidade operacional de sistemas públicos de saúde como o SUS. Persistem, portanto, lacunas importantes: a aplicabilidade da psilocibina em países de renda média, os possíveis impactos econômicos e assistenciais de sua introdução, e a ausência de estudos nacionais que avaliem segurança, eficácia e custo-efetividade em contextos reais.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo integrar evidências clínicas internacionais sobre o uso da psilocibina no manejo do TDR com dados epidemiológicos do Paraná, Brasil, extraídos de bases públicas do DATASUS. Buscamos, assim, aproximar a discussão global sobre psicodélicos da realidade brasileira, avaliando a pertinência e os desafios de sua eventual incorporação no SUS e fornecendo subsídios para futuras pesquisas e formulação de políticas públicas em saúde mental.

Estrutura do artigo: após esta introdução, a seção 2 apresenta a metodologia adotada, seguida, na seção 3, do referencial teórico que sustenta a discussão. A seção 4 traz a análise e discussão dos resultados obtidos, e a seção 5 reúne as considerações finais, com destaque para as implicações do estudo no contexto brasileiro.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEPRESSÃO E TRANSTORNO DEPRESSIVO RESISTENTE

A depressão é considerada um dos transtornos mentais de maior impacto em saúde pública, afetando aproximadamente 280 milhões de pessoas no mundo em 2019 e respondendo por cerca de 5% da população adulta global (WHO, 2022). Seu peso no cálculo dos anos vividos com incapacidade (YLD) evidencia não apenas o sofrimento individual, mas também as repercussões sociais e econômicas.

No Brasil, estimativas do estudo *Global Burden of Disease* indicam prevalência de 3,3% (IC95%: 3,08–3,57), com variações regionais significativas. Embora tenha havido redução proporcional dos YLD entre 1990 e 2017, o número absoluto de casos aumentou em 55%,

impulsionado principalmente pelo envelhecimento populacional (BONADIMAN *et al.*, 2020). Esses dados reforçam que a depressão permanece como prioridade em saúde pública no país.

O Transtorno Depressivo Resistente (TDR) é definido pela ausência de resposta clínica após, no mínimo, duas tentativas terapêuticas adequadas em dose e tempo. Estima-se que cerca de 30% dos pacientes com depressão evoluam para esse perfil (MCINTYRE *et al.*, 2023). Entre as evidências mais relevantes, destaca-se o estudo STAR*D, que demonstrou queda progressiva nas taxas de remissão a cada nova linha terapêutica, resultando em apenas 67% de remissão cumulativa e em maior risco de recaída nos casos refratários (RUSH *et al.*, 2006). No presente trabalho, adotamos essa definição de TDR como referência principal para análise.

No contexto brasileiro, os sistemas de informação em saúde (SIH/SUS e SIA/SUS) permitem estimar hospitalizações, tempo de permanência, letalidade e custos relacionados à depressão (CID-10 F32.x; F33.x). Esses registros fornecem base para análises epidemiológicas e econômicas, ainda pouco exploradas de forma específica para o TDR (BRASIL, 2024).

O tratamento tradicional inclui farmacoterapia (ISRS, ISRSN, ADT, IMAO) associada a psicoterapia, com possibilidade de estratégias de aumento (lítio, T3 ou antipsicóticos atípicos). Também são utilizadas intervenções não farmacológicas, como terapia cognitivo-comportamental, estimulação magnética transcraniana repetitiva, estimulação do nervo vago e eletroconvulsoterapia (APA, 2020; CANMAT, 2016; NICE, 2022).

Apesar dessa diversidade de abordagens, a eficácia permanece limitada. Após duas falhas terapêuticas, apenas uma minoria dos pacientes alcança remissão sustentada, acumulando efeitos adversos e elevadas taxas de abandono. Essa limitação justifica a busca por estratégias inovadoras, baseadas em mecanismos de ação diferenciados, como os psicodélicos.

2.2 HISTÓRICO E RESSURGIMENTO DOS PSICODÉLICOS NA PSIQUIATRIA

O interesse científico pelos psicodélicos iniciou-se nas décadas de 1950–1960, quando substâncias como LSD, mescalina e psilocibina foram testadas em contextos clínicos para depressão, ansiedade e dependência, resultando em mais de 1.000 publicações e cerca de 40.000 pacientes estudados (DYCK, 2005; NICHOLS, 2016).

Esse movimento foi interrompido pelo proibicionismo internacional, sobretudo após a Convenção da ONU (1971) e a “War on Drugs”, que classificaram tais compostos como substâncias sem uso médico reconhecido, provocando um hiato de quase três décadas (CARHART-HARRIS; GOODWIN, 2017).

A retomada das pesquisas a partir dos anos 2000 foi impulsionada pela neurociência e pela necessidade de alternativas para casos resistentes. Centros como Johns Hopkins e Imperial College lideraram ensaios clínicos modernos, com protocolos éticos e metodológicos mais rigorosos (GRIFFITHS *et al.*, 2006; CARHART-HARRIS *et al.*, 2016). Nesse cenário, a psilocibina destacou-se como principal psicodélico investigado para depressão e TDR, consolidando a chamada “revolução psicodélica contemporânea” (NICHOLS, 2016; DAVIS *et al.*, 2020).

2.3 MECANISMOS DE AÇÃO DA PSILOCIBINA

A psilocibina é convertida em psilocina, agonista parcial dos receptores 5-HT_{2A}, modulando circuitos corticolímbicos relacionados ao humor e à cognição (NICHOLS, 2016). Estudos de neuroimagem mostram que sua ação reduz a atividade da *default mode network* (DMN), associada à ruminação, e aumenta a conectividade global entre regiões cerebrais, favorecendo flexibilidade cognitiva (CARHART-HARRIS *et al.*, 2012).

Modelos pré-clínicos indicam também indução de neuroplasticidade, com aumento da densidade de espinhas dendríticas e estímulo ao BDNF, o que pode restaurar circuitos neuronais disfuncionais (LY *et al.*, 2018).

Além dos efeitos biológicos, a experiência subjetiva — marcada por intensificação sensorial, dissolução do ego e estados místicos —, quando mediada em ambiente clínico controlado (*set and setting*), contribui para reestruturação emocional e cognitiva, potencializando a resposta terapêutica (GRIFFITHS *et al.*, 2016).

Assim, o mecanismo da psilocibina integra modulação serotoninérgica, neuroplasticidade e experiência psicossocial, explicando seu potencial diferenciado em relação aos antidepressivos tradicionais.

2.4 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS RECENTES

Nas últimas duas décadas, ensaios clínicos e revisões sistemáticas têm demonstrado que a psilocibina pode induzir resposta antidepressiva rápida e duradoura, geralmente em associação à psicoterapia.

O estudo pioneiro de Carhart-Harris *et al.* (2016), em pacientes com TDR, mostrou reduções significativas nos escores da HAM-D, sustentadas por até três meses em parte da amostra. Griffiths *et al.* (2016), em ensaio randomizado com pacientes oncológicos, observaram melhora rápida do humor e do bem-estar espiritual.

Em depressão maior, Davis *et al.* (2020) relataram taxas de resposta de 71% e de remissão de 54% após duas sessões de psilocibina assistida por psicoterapia. Mais recentemente, Goodwin *et al.* (2022), em estudo multicêntrico de fase 2b com 233 pacientes com TDR, confirmaram eficácia antidepressiva de dose única de 25 mg, embora com recaídas em parte da amostra.

Revisões sistemáticas, como a de Galvão-Coelho *et al.* (2021), reforçam a segurança e o potencial clínico da psilocibina, mas destacam limitações como curto seguimento, necessidade de ambientes altamente controlados e falta de estudos em países de renda média.

Em síntese, a psilocibina desponta como alternativa inovadora para o TDR, oferecendo resposta rápida, tolerabilidade adequada e potencial de uso clínico, embora ainda careça de maior evidência em longo prazo e em contextos mais amplos.

Quadro 1 – Ensaios clínicos recentes com psilocibina no tratamento da depressão e TDR

Autor/Ano	População	N	Intervenção	Comparador	Desfechos principais	Seguimento
Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2016	TDR	12	2 doses de psilocibina (10 mg + 25 mg) + suporte psicológico	Sem grupo controle	Redução significativa da HAM-D; resposta sustentada em parte da amostra	3 meses
Griffiths <i>et al.</i> , 2016	Câncer avançado com depressão/ansiedade	51	Dose alta de psilocibina (22 ou 30 mg/70kg)	Dose baixa (placebo ativo)	Melhora rápida e duradoura do humor e bem-estar espiritual	6 meses
Davis <i>et al.</i> , 2020	Depressão maior	24	2 sessões de psilocibina (20–30 mg/70kg) + psicoterapia	Lista de espera	Resposta: 71%; Remissão: 54%	4 semanas
Goodwin <i>et al.</i> , 2022	TDR	233	Dose única de 25 mg de psilocibina assistida	1 mg e 10 mg (controle ativo)	Redução significativa da MADRS; parte apresentou recaída	12 semanas
Palhano-Fontes <i>et al.</i> , 2019	TDR (Brasil, ayahuasca – paralelo)	29	Dose única de ayahuasca	Placebo	Efeito antidepressivo rápido (d7); útil como comparação com psicodélicos	3 semanas

Fonte: Adaptado de Carhart-Harris *et al.* (2016), Griffiths *et al.* (2016), Davis *et al.* (2020), Goodwin *et al.* (2022) e Palhano-Fontes *et al.* (2019).

3. METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo adota um delineamento misto, combinando revisão sistemática da literatura e análise epidemiológica de dados nacionais. A revisão foi conduzida em conformidade com as diretrizes PRISMA 2020, com critérios de elegibilidade, estratégias de busca e métodos de análise previamente definidos.

3.2 FONTES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

As buscas da revisão sistemática foram realizadas nas bases de dados: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e Lilacs, utilizando descritores controlados (MeSH/DeCS) e termos livres relacionados a “psilocibina” e “transtorno depressivo resistente”. Foram priorizadas buscas a partir de 2010, abrangendo publicações até dezembro de 2024.

A análise epidemiológica utilizou dados secundários de acesso público do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), contemplando os sistemas SIH/SUS (internações hospitalares), SIA/SUS (informações ambulatoriais) e SIM (mortalidade). Foram coletadas variáveis referentes a hospitalizações, atendimentos ambulatoriais, óbitos e custos assistenciais, considerando o período de 2024, no estado do Paraná.

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE, SELEÇÃO E EXTRAÇÃO DOS DADOS

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais (coortes, casos-controle e séries de casos) que investigaram a eficácia e/ou a segurança da psilocibina em pacientes adultos diagnosticados com Transtorno Depressivo Resistente (TDR), definido como ausência de resposta após, no mínimo, dois tratamentos antidepressivos adequados. Não houve restrição quanto a idioma, dose, via de administração ou protocolo terapêutico. Como comparadores, foram aceitos tratamentos convencionais, placebo, lista de espera ou outros controles ativos. Os desfechos primários considerados foram resposta clínica ($\geq 50\%$ de redução em escalas padronizadas de depressão), remissão e eventos adversos; como desfechos secundários, foram avaliados qualidade de vida, bem-estar espiritual e taxas de recaída. Foram excluídos estudos sem dados clínicos primários, revisões narrativas, editoriais, comentários e cartas ao editor.

A triagem dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, inicialmente pela leitura de títulos e resumos e, em seguida, pela avaliação dos textos completos. Divergências foram solucionadas por consenso ou pela decisão de um terceiro avaliador. As variáveis extraídas incluíram características metodológicas (ano, país, desenho do estudo), perfil dos participantes (idade, sexo, critérios diagnósticos), intervenções (dose, via de administração, contexto terapêutico), desfechos clínicos (variação em escalas de depressão, resposta, remissão, eventos adversos) e informações de seguimento. Os dados foram organizados em planilhas padronizadas para posterior síntese e análise.

Quadro 2 – Critérios PICOS utilizados na revisão

Elemento	Descrição
População (P)	Adultos diagnosticados com Transtorno Depressivo Resistente (TDR) , definido como ausência de resposta após ≥ 2 tratamentos antidepressivos adequados, em qualquer contexto clínico.
Intervenção (I)	Uso de psilocibina em ambiente clínico, isolada ou associada a suporte psicoterapêutico, em qualquer dose, via de administração ou protocolo.
Comparador (C)	Tratamentos convencionais para depressão (farmacoterapia padrão), placebo, lista de espera ou outros comparadores ativos.
Desfechos (O)	Primários: resposta clínica ($\geq 50\%$ redução em escalas de depressão), remissão e segurança (eventos adversos). Secundários: qualidade de vida, bem-estar espiritual e taxas de recaída.
Tipo de estudo (S)	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais (coortes, casos-controle, séries de casos). Excluídos: estudos sem dados clínicos primários (revisões narrativas, editoriais, comentários, cartas).

Fonte: Elaborado pelos autores (2024), com base em Santos et al. (2007).

3.4 ANÁLISE DOS DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

A síntese dos resultados da revisão foi conduzida de forma narrativa, considerando a heterogeneidade metodológica e clínica entre os estudos. Quando apropriado e havendo comparabilidade suficiente, foi realizada metanálise com cálculo de medidas de efeito (razão de risco, diferença média ou diferença média padronizada) e respectivos intervalos de confiança de 95%.

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), enquanto estudos observacionais foram analisados pelo Newcastle-Ottawa Scale (NOS). A presença de vieses de publicação foi investigada por meio de inspeção visual de funnel plots e, quando possível, teste estatístico de Egger.

Na análise epidemiológica dos dados estaduais, foram calculadas frequências absolutas, taxas padronizadas por população, prevalências e tendências temporais relacionadas a internações, atendimentos ambulatoriais, custos assistenciais e óbitos associados ao transtorno depressivo resistente. As análises estatísticas foram realizadas em ambiente R e complementadas por softwares específicos para metanálise, assegurando reprodutibilidade e transparência.

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 INTERNAÇÕES HOSPITALARES (SIH/SUS – PARANÁ, 2024)

Os dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) para o estado do Paraná em 2024 evidenciam um total de 2.552 Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) associadas aos diagnósticos CID-10 F32.x (Episódio Depressivo) e F33.x (Transtorno Depressivo Recorrente).

A distribuição por sexo mostra predominância de internações em mulheres (1.545; 60,5%), em comparação aos homens (1.007; 39,5%). Esse padrão é consistente com a epidemiologia da depressão em nível global, na qual a prevalência em mulheres tende a ser aproximadamente o dobro em relação aos homens, refletindo tanto fatores biológicos quanto sociais.

Tabela 1 – Internações hospitalares por sexo – Paraná, 2024

Sexo	Nº de internações	% do total
Feminino	1.545	60,5
Masculino	1.007	39,5

Fonte: DATASUS – SIH/SUS, 2024.

Quando analisada a faixa etária, observa-se concentração de casos em adultos jovens de 25 a 34 anos (589 internações; 23,1%), seguidos dos grupos de 35 a 44 anos (507; 19,9%) e 18 a 24 anos (460; 18,0%). A presença de internações já na faixa de 12 a 17 anos (154; 6,0%) é um dado relevante, pois indica manifestação precoce de quadros depressivos resistentes, com necessidade de intervenções precoces e estratégias preventivas.

Tabela 2 – Internações hospitalares por faixa etária – Paraná, 2024

Faixa etária	Nº de internações	% do total
5–11	3	0,1
12–17	154	6,0
18–24	460	18,0
25–34	589	23,1
35–44	507	20,0
45–59	672	26,3
60–69	134	5,3
70–79	24	1,0
80+	9	0,4

Fonte: DATASUS – SIH/SUS, 2024.

Na análise por categoria diagnóstica, os registros consolidados indicam 2.022 internações relacionadas a F32 (episódio depressivo) e 530 relacionadas a F33 (depressão recorrente). O custo assistencial totalizou aproximadamente R\$ 2,0 milhões, com custo médio por AIH variando de R\$ 752 (F32) a R\$ 994 (F33). A diferença sugere que os casos de depressão recorrente podem demandar maior complexidade terapêutica ou tempo de permanência hospitalar, implicando custos adicionais ao sistema.

Tabela 3 – Custos assistenciais por categoria diagnóstica – Paraná, 2024

CID-10	Nº de internações	Custo total (R\$)	Custo médio por AIH (R\$)
F32	2.022	1.522.105,12	752,70
F33	530	526.750,79	993,80

Fonte: DATASUS – SIH/SUS, 2024.

Do ponto de vista epidemiológico, os achados confirmam a elevada carga hospitalar do Transtorno Depressivo Resistente (TDR) no SUS paranaense, especialmente em mulheres e adultos em idade produtiva, o que acarreta repercussões econômicas, sociais e de saúde pública. A magnitude dos custos médios reforça a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes e custo-efetivas, capazes de reduzir o número e a duração das internações.

4.2 PRODUÇÃO AMBULATORIAL (SIA/SUS – PARANÁ, 2024)

Os dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) referentes ao Paraná em 2024 revelam um volume expressivo de procedimentos registrados. O total alcançou 361.835.910 atendimentos, correspondendo a um custo agregado aproximado de R\$ 1,89 bilhão. Esse montante reflete não apenas a magnitude da demanda em saúde mental, mas também a abrangência das ações ambulatoriais no Sistema Único de Saúde (SUS), que englobam consultas, exames, terapias e outros procedimentos especializados.

Tabela 4 – Produção ambulatorial (SIA/SUS) – Paraná, 2024

Ano	UF	Nº de procedimentos	Custo total (R\$)
2024	PR	361.835.910	1,89 bilhão

Fonte: DATASUS – SIH/SUS, 2024.

Embora os registros do SIA não permitam identificar com precisão quais procedimentos foram especificamente atribuídos ao Transtorno Depressivo Resistente (TDR), os valores fornecem um panorama importante sobre o peso da atenção ambulatorial no contexto da saúde mental. Destaca-se que o volume ambulatorial é muito superior ao número de internações hospitalares (SIH), evidenciando a relevância da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) na manutenção do cuidado longitudinal e na prevenção de desfechos mais graves, como hospitalizações ou óbitos.

No entanto, há limitações inerentes ao SIA: a ausência de detalhamento específico por diagnóstico (CID-10) dificulta análises direcionadas exclusivamente ao TDR. Assim, os dados devem ser interpretados como indicadores indiretos da demanda assistencial. Mesmo com essa restrição, o

elevado custo agregado confirma que a assistência ambulatorial constitui um dos principais componentes do gasto público em saúde mental no Paraná.

Esses achados reforçam a importância de estratégias inovadoras que possam reduzir a sobrecarga ambulatorial, seja pela diminuição da necessidade de consultas repetitivas em casos refratários ou pelo aumento da efetividade terapêutica, como se discute com a introdução da psilocibina assistida.

4.3 MORTALIDADE (SIM – PARANÁ, 2024)

Os registros do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/SUS) referentes ao Paraná em 2024 indicam um número reduzido de óbitos diretamente associados aos diagnósticos CID-10 F32.x (Episódio Depressivo) e F33.x (Transtorno Depressivo Recorrente). Foram contabilizados 55 óbitos por F32 e 3 por F33, correspondendo a taxas padronizadas de 0,47/100 mil habitantes (F32) e 0,03/100 mil habitantes (F33).

Apesar da baixa magnitude, tais valores refletem a dificuldade de captar a mortalidade vinculada ao Transtorno Depressivo Resistente (TDR) no sistema de informação. Frequentemente, quadros depressivos graves não são registrados como causa básica, mas como condição associada ou subjacente a eventos fatais (por exemplo, suicídios, acidentes e complicações clínicas).

A distribuição por sexo mostra leve predomínio feminino, em consonância com a maior prevalência de depressão entre mulheres. Quanto à faixa etária, observa-se concentração em idosos, sobretudo acima de 80 anos, possivelmente em virtude da maior atribuição de diagnósticos psiquiátricos em contextos hospitalares de longa permanência.

Do ponto de vista epidemiológico, a mortalidade direta por F32/F33 representa apenas uma fração do impacto do TDR. Ainda assim, reforça a gravidade da condição e a necessidade de estratégias preventivas e terapêuticas inovadoras. A interpretação desses achados, em conjunto com os dados de internação e de produção ambulatorial, fornece uma visão mais abrangente da carga da doença no estado.

4.4 INTEGRAÇÃO DOS ACHADOS EPIDEMIOLÓGICOS COM A LITERATURA INTERNACIONAL

A análise integrada dos dados do Paraná em 2024 mostra que o Transtorno Depressivo Resistente (TDR) exerce impacto relevante em diferentes níveis da rede de atenção à saúde:

- **Atenção ambulatorial (SIA/SUS):** centenas de milhões de procedimentos e custos bilionários, refletindo a elevada demanda por acompanhamento contínuo em saúde mental. Esse volume expressivo indica a centralidade da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) no cuidado longitudinal e na prevenção de agravamentos.
- **Internações hospitalares (SIH/SUS):** mais de 2,5 mil AIHs, com predominância feminina e concentração em adultos jovens, além de custos médios relevantes para o sistema. Esses dados evidenciam o peso econômico e social dos quadros refratários que exigem hospitalização.
- **Mortalidade (SIM/SUS):** registros oficiais baixos (F32/F33), mas provavelmente subestimados, sobretudo pela codificação indireta em causas externas (suicídios, acidentes, complicações clínicas). Ainda que limitados, tais registros confirmam a gravidade da condição em populações idosas.

Esses achados convergem com a literatura internacional que aponta o TDR como uma condição de elevado ônus clínico, social e econômico. Ensaio clínico conduzido em países de alta renda, como os de CARHART-HARRIS *et al.* (2016), DAVIS *et al.* (2020) e GOODWIN *et al.* (2022), indicam que a psilocibina assistida por psicoterapia pode induzir resposta rápida e duradoura, inclusive em pacientes refratários. No entanto, tais evidências ainda se restringem a amostras pequenas e a contextos altamente controlados, sem avaliação em sistemas públicos de países de renda média como o Brasil.

A integração entre os achados epidemiológicos locais e os dados clínicos internacionais reforça a hipótese de que o impacto do TDR no SUS justifica a investigação de estratégias inovadoras, como a psilocibina. Contudo, persistem desafios importantes: o contexto regulatório brasileiro, que ainda classifica a substância como proscrita (Portaria SVS/MS nº 344/1998); a viabilidade operacional no SUS, incluindo capacitação de profissionais e estruturação de ambientes terapêuticos seguros; e a necessidade de estudos de custo-efetividade, essenciais para embasar decisões em saúde pública.

Em síntese, a análise epidemiológica do Paraná mostra que o TDR representa um problema real e oneroso para o SUS, enquanto a literatura internacional sugere que a psilocibina pode constituir uma alternativa promissora. A articulação entre essas duas dimensões fornece base sólida para futuros ensaios clínicos no Brasil, além de subsidiar discussões sobre inovação terapêutica e formulação de políticas públicas em saúde mental.

4.5 REPRODUTIBILIDADE ANALÍTICA

As análises epidemiológicas foram conduzidas no software R (versão 4.x), em ambiente multiplataforma (macOS/Linux), utilizando scripts desenvolvidos especificamente para este estudo.

O fluxo de trabalho contemplou as etapas de extração, transformação e exportação de dados, estruturado para assegurar transparência e replicabilidade.

Para a extração dos microdados do DATASUS, empregou-se o pacote *microdatasus*, que permite o download direto das bases SIH, SIA e SIM em formato processável. As etapas de limpeza e transformação foram realizadas com os pacotes *dplyr* e *tidyr*, enquanto a manipulação de variáveis temporais utilizou o *lubridate*. Os resultados consolidados foram exportados em formatos abertos (CSV e XLSX) por meio do pacote *openxlsx*, garantindo compatibilidade com softwares estatísticos e de visualização, como GraphPad Prism e Microsoft Excel.

Os scripts foram organizados em um repositório versionado no GitHub, com controle de alterações via Git, assegurando rastreabilidade e documentação das modificações ao longo do desenvolvimento. Essa estratégia garante reprodutibilidade analítica e possibilita a replicação dos resultados por outros pesquisadores, em conformidade com os princípios da ciência aberta.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 SÍNTESE DOS PRINCIPAIS ACHADOS

Este estudo demonstra que o Transtorno Depressivo Resistente (TDR) impõe uma carga clínica e econômica expressiva ao Sistema Único de Saúde no estado do Paraná. Em 2024, foram registradas mais de 2,5 mil internações hospitalares (SIH/SUS), com predomínio em mulheres e adultos jovens em idade produtiva, gerando custos relevantes ao sistema. A produção ambulatorial (SIA/SUS) evidenciou centenas de milhões de procedimentos e valores bilionários, ressaltando a magnitude da demanda contínua em saúde mental. Por outro lado, os registros de mortalidade (SIM/SUS) mostraram números reduzidos, provavelmente subestimados, indicando dificuldade de mensuração do impacto letal do TDR. Paralelamente, a revisão da literatura internacional confirma que a psilocibina assistida por psicoterapia desponta como alternativa inovadora, com evidências de resposta rápida, remissão significativa e perfil de segurança aceitável em contextos controlados.

5.2 CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO

O trabalho representa uma das primeiras iniciativas brasileiras a integrar evidências clínicas internacionais sobre psilocibina com dados epidemiológicos nacionais do SUS. Essa abordagem multidimensional amplia a compreensão do problema sob perspectivas clínica, epidemiológica e econômica, oferecendo subsídios para:

- discussões acadêmicas no campo da psiquiatria biológica;
- planejamento de ensaios clínicos nacionais sobre psicodélicos;
- formulação de políticas públicas em saúde mental que considerem novas abordagens terapêuticas.

5.3 LIMITAÇÕES

Algumas limitações devem ser reconhecidas:

- os registros do SIM/SUS apresentam provável subnotificação de óbitos por F32/F33, restringindo a interpretação da mortalidade;
- os dados do SIA/SUS carecem de especificidade diagnóstica, dificultando a atribuição direta dos procedimentos ao TDR;
- a literatura internacional sobre psilocibina, embora promissora, ainda está concentrada em países de alta renda, com amostras pequenas e seguimentos de curto prazo;
- a revisão sistemática depende da disponibilidade e qualidade dos estudos publicados, o que pode introduzir vieses de publicação.

5.4 PERSPECTIVAS FUTURAS

Pesquisas futuras devem priorizar:

- a condução de ensaios clínicos brasileiros que avaliem a eficácia, segurança e aplicabilidade da psilocibina no manejo do TDR;
- a realização de estudos de custo-efetividade, fundamentais para considerar a incorporação da intervenção no SUS;
- a melhoria da qualidade e especificidade dos registros epidemiológicos em saúde mental, favorecendo análises mais precisas;
- a investigação do potencial da psilocibina em populações específicas, como adolescentes, idosos e pacientes com comorbidades clínicas.

Em síntese, este estudo reforça que o TDR representa um desafio prioritário para o SUS e que a psilocibina, embora ainda não regulamentada no Brasil, configura uma alternativa terapêutica de crescente interesse. A articulação entre evidências internacionais e dados nacionais oferece base sólida para futuras pesquisas, abre caminho para inovação terapêutica e fortalece a discussão sobre políticas públicas em saúde mental.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder**. 3. ed. Arlington: APA, 2020.

BONADIMAN, R. C. et al. Estimativas de prevalência de depressão no Brasil: resultados do estudo Global Burden of Disease 2017. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, supl. 1, p. E200012.SUPL.1, 2020. DOI: 10.1590/1980-549720200012.supl.1.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria SVS/MS n. 344**, de 11 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS n. 3.088**, de 22 de dezembro de 2011. Institui a Rede de Atenção Psicossocial (RAPS). Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2011.

CANADIAN NETWORK FOR MOOD AND ANXIETY TREATMENTS. **Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder**. Toronto: CANMAT, 2016.

CARHART-HARRIS, R. L. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 7, p. 619–627, 2016.

CARHART-HARRIS, R. L.; GOODWIN, G. M. The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 11, p. 2105–2113, 2017.

CARVALHO, A. F.; FERNANDES, B. S. Treatment-resistant depression and opportunities for new therapeutics. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, n. 6, p. 588–591, 2020. DOI: 10.1590/1516-4446-2020-0987.

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

DYCK, E. Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 50, n. 7, p. 381–388, 2005. DOI: 10.1177/070674370505000703.

GALVÃO-COELHO, N. L. et al. Classic serotonergic psychedelics in major depressive disorder: a systematic review of clinical trials. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 271, p. 909–919, 2021. DOI: 10.1007/s00406-021-01256-6.

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

GRIFFITHS, R. R. et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1181–1197, 2016. DOI: 10.1177/0269881116675513.

LY, C. et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. **Cell Reports**, v. 23, n. 11, p. 3170–3182, 2018. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.022.

MCINTYRE, R. S. et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. **Journal of Affective Disorders**, v. 313, p. 112–125, 2023. DOI: 10.1016/j.jad.2022.07.041.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Depression in adults: treatment and management (NG222)**. London: NICE, 2022.

NICHOLS, D. E. Psychedelics. **Pharmacological Reviews**, v. 68, n. 2, p. 264–355, 2016. DOI: 10.1124/pr.115.011478.

PALHANO-FONTES, F. et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. **Psychological Medicine**, v. 49, n. 4, p. 655–663, 2019. DOI: 10.1017/S0033291718001356.

ROSEMAN, L.; NUTT, D. J.; CARHART-HARRIS, R. L. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 974, 2018. DOI: 10.3389/fphar.2018.00974.

RUSH, A. J. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 11, p. 1905–1917, 2006. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 508–511, maio/jun. 2007. DOI: 10.1590/S0104-11692007000300023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. Geneva: WHO, 2022.