



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA  
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

YURI DE ALMEIDA OLIVEIRA

**USO DA PSILOCIBINA EM PESSOAS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO  
MAIOR: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Cajazeiras – PB

2024

YURI DE ALMEIDA OLIVEIRA

**USO DA PSILOCIBINA EM PESSOAS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO  
MAIOR: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Medicina, da Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, *campus* Cajazeiras, sob orientação da Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Cajazeiras – PB

2024

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação -(CIP)

O482u	<p>Oliveira, Yuri de Almeida. Uso da psilocibina em pessoas com transtorno depressivo maior: revisão sistemática / Yuri de Almeida Oliveira. - Cajazeiras, 2024. 37f. : il. Color. Bibliografia.</p> <p>Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias. Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2024.</p> <p>1. Psicofarmacologia. 2. Psilocibina. 3. Transtorno depressivo maior. 4. Terapia medicamentosa. 5. Antidepressivo. 6. Psilocibina - Uso terapêutico. 7. Revisão de literatura. I. Farias, Maria do Carmo Andrade Duarte de. II. Título.</p> <p>UFCG/CFP/BS</p> <p>CDU – 615.214</p>
-------	---

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Denize Santos Saraiva Lourenço CRB/15-046

YURI DE ALMEIDA OLIVEIRA

**USO DA PSILOCIBINA EM PESSOAS COM TRANSTORNO  
DEPRESSIVO MAIOR: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de bacharelado em Medicina, da Unidade Acadêmica de Ciências da Vida da Universidade Federal de Campina Grande, *campus* Cajazeiras, sob orientação da Profa. Dra, Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Medicina.

Data da aprovação: 10 / 07 / 2024

**BANCA EXAMINADORA**

Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias

Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade  
Duarte de Farias

Orientadora – UACV/CFP/UFCG

Eliane de Sousa Leite

Profa. Dra. Eliane de Sousa Leite

Examinadora – UAENF/CFP/UFCG

Sávio Benvindo Ferreira

Prof. Dr. Sávio Benvindo Ferreira

Examinador – UACV/CFP/UFCG

CAJAZEIRAS, PB

2024

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço esse trabalho de conclusão de curso primeiramente a Deus, à Santíssima Trindade e à Nossa Senhora Virgem Maria, por terem me guiado nessa caminhada e me dado um propósito de vida. Agradeço à minha mãe Sandra Maria de Almeida Oliveira, ao meu pai Francisco Jurandir Teixeira Oliveira, e aos meus irmãos, Diego Almeida, Sandriny Almeida e Andriny Almeida, que sempre estiveram me apoiando e me incentivando a ser melhor.

Sou grato também à minha namorada e futura esposa, Ana Glyssia Araújo Carneiro, que sempre esteve ao meu lado mesmo antes desse sonho se realizar, me apoiando e sendo meu principal alicerce em toda essa caminhada, mesmo com a distância, mesmo com outras dificuldades, sempre cuidando e conduzindo nosso relacionamento.

Agradeço também aos meus tios, João Liberato e Silvana Liberato, pelo auxílio de diversas formas, inclusive financeira, me ajudando durante minha estadia em Cajazeiras. Sem essas pessoas com certeza minha caminhada até aqui seria bem mais difícil.

Sou bastante grato também à minha orientadora Dra. Maria do Carmo Farias, que me ajudou com ensinamentos e conselhos acerca desse longo trabalho.

Obrigado também aos meus amigos e colegas que também me incentivaram, dando momentos de alegria e de verdadeira parceria, tanto os de Sobral, que estão na minha vida desde sempre e da escola, quanto aos poucos de Cajazeiras, que me apoiaram e fortaleceram minha estadia nessa cidade em todos os momentos difíceis.

Sou grato aos meus professores desde sempre, que pavimentaram minha escalada acadêmica e científica, tanto da universidade quanto do colégio.

Obrigado principalmente aos pacientes que passaram e que passarão por mim, espero conseguir honrar e cuidar de todos que passarem por mim, com fé em Jesus Cristo.

## RESUMO

**Introdução:** O Transtorno Depressivo Maior (TDM) consiste na redução da função das monoaminas – Teoria monoaminérgica – que agem no Sistema Nervoso Central, sendo elas a serotonina, a dopamina e a noradrenalina, presentes em diversos circuitos do cérebro. Nesse contexto, a Psilocibina, um psicodélico capaz de mimetizar a ação de algumas dessas monoaminas, está em bastante evidência atualmente por ter demonstrado um efeito satisfatório na função de antidepressivo, devido a sua estrutura química semelhante a serotonina e, por isso, com um mecanismo de ação similar, agindo principalmente no receptor 5HT<sub>2A</sub>. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do uso terapêutico da Psilocibina no tratamento de pessoas com Transtorno Depressivo Maior, além de compará-la com outras substâncias e medicamentos tradicionalmente usados. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática sem metanálise, utilizando as bases de dados Pubmed, MEDLINE, e EMBASE, com base em artigos científicos publicados entre 2014 e 2024, sendo eles ensaios clínicos randomizados. Os descritores (psilocibina, transtorno depressivo maior e terapia) foram utilizados com base no MESH e no DECS para confecção da fórmula de busca. Apresenta, como critérios de inclusão, estudos acerca do uso da Psilocibina em pacientes com diagnóstico de TDM, faixa etária independente, uso de tratamentos tradicionais, sem discriminação de sexo e/ou raça e/ou nacionalidade. **Resultado:** 27 artigos foram analisados após a eliminação das duplicatas, sendo 17 excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão, por não corresponderem ao tema ou por estarem inacessíveis. Esses estudos demonstraram uma boa eficácia terapêutica com o uso da psilocibina, com poucos efeitos colaterais, e com um melhor benefício em relação a outros antidepressivos amplamente usados, mas ainda com a necessidade de outros estudos mais abrangentes e por um período de tempo maior, de forma a consolidar essa terapêutica. **Conclusão:** A psilocibina é uma excelente alternativa ao tratamento do Transtorno Depressivo Maior, em um período de 01 ano – tempo máximo visto nos estudos analisados –, mas ainda há a necessidade de outros estudos mais abrangentes e aprofundados sobre o tema, principalmente no que diz respeito aos efeitos colaterais vistos em alguns estudos.

**Palavras-chave:** psilocibina; transtorno depressivo maior; terapia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Major Depressive Disorder (MDD) consists of a reduction in the function of the monoamines - the monoaminergic theory - that act on the Central Nervous System, namely serotonin, dopamine and noradrenaline, which are present in various brain circuits. In this context, Psilocybin, a psychedelic capable of mimicking the action of some of these monoamines, is currently in the spotlight for having demonstrated a satisfactory antidepressant effect, due to its chemical structure similar to serotonin and, therefore, with a similar mechanism of action, acting mainly on the 5HT<sub>2A</sub> receptor. **Objective:** To evaluate the effects of the therapeutic use of Psilocybin in the treatment of people with Major Depressive Disorder, in addition to comparing it with other substances and drugs traditionally used. **Method:** This is a systematic review without meta-analysis, using the Pubmed, MEDLINE and EMBASE databases, based on scientific articles published between 2014 and 2024, including randomized clinical trials. The descriptors (psilocybin, major depressive disorder and therapy) were used based on MESH and DECS to create the search formula. The inclusion criteria were studies on the use of psilocybin in patients diagnosed with MDD, independent age range, use of traditional treatments, without discrimination as to sex and/or race and/or nationality. **Results:** 27 articles were analyzed after eliminating duplicates, 17 of which were excluded because they did not meet the inclusion criteria, did not correspond to the topic or were inaccessible. These studies showed good therapeutic efficacy with the use of psilocybin, with few side effects, and with a better benefit compared to other widely used antidepressants, but there is still a need for other more comprehensive studies over a longer period of time, in order to consolidate this therapy. **Conclusion:** Psilocybin is an excellent alternative for the treatment of Major Depressive Disorder, over a period of one year - the maximum time seen in the studies analyzed - but there is still a need for other more comprehensive and in-depth studies on the subject, especially with regard to the side effects seen in some studies.

**Keywords:** psilocybin; depressive disorder, major; therapy.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>8</b>
2.1 Objetivo geral.....	8
2.2 Objetivo específico.....	8
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>8</b>
3.1 Transtorno Depressivo Maior.....	8
3.2 Psilocibina.....	11
<b>4 MÉTODO.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Tipo de estudo.....</b>	<b>12</b>
4.1.1 Questão de investigação.....	12
4.1.2 Protocolo de pesquisa.....	13
4.1.3 Critérios de inclusão e de exclusão.....	13
4.1.4 Estratégia de pesquisa.....	14
4.1.5 Seleção de estudos.....	14
4.1.6 Avaliação de qualidade dos estudos.....	15
4.1.7 Extração dos dados.....	16
4.1.8 Síntese dos dados, avaliação da qualidade da evidência.....	16
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
5.1 Busca nas bases de dados.....	16
5.2 Características dos estudos incluídos.....	17
5.3 Avaliação da qualidade dos estudos selecionados.....	19
5.4 Efeitos em curto e em longo prazo do uso terapêutico da Psilocibina no tratamento de pessoas com Transtorno Depressivo maior.....	20
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>25</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>27</b>
<b>8 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>29</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Considerada uma doença de saúde mental bastante prevalente, a Depressão – ou Transtorno Depressivo Maior (TDM) – é uma condição que teve seus números aumentados principalmente durante a pandemia de COVID-19, em 2020, sendo isso evidenciado também no aumento das prescrições de medicamentos antidepressivos. No entanto, mesmo os considerados melhores medicamentos antidepressivos possuem uma eficácia moderada, assim como efeitos colaterais, taxas altas de recaídas e de abandono ao tratamento. Isso faz com que essa temática se torne cada vez mais importante, em vista que os pacientes com diagnóstico de depressão apresentam, frequentemente, um viés cognitivo negativo, com presença de pessimismo e fixações negativas em relação a si mesmo e ao futuro (Daws *et al.*, 2022).

Uma das teorias fisiopatológicas mais aceitas relacionadas ao Transtorno Depressivo Maior (TDM) consiste na redução da função das monoaminas – Teoria monoaminérgica – que agem no Sistema Nervoso Central, como a serotonina, a dopamina e a noradrenalina, presentes em diversos circuitos do cérebro (Stahl, 2019).

Considerando os referidos efeitos negativos e os diversos colaterais causados por outros fármacos, incentiva-se os estudos que analisam a ação de substâncias psicodélicas no tratamento de transtornos de humor, principalmente os psicodélicos com características serotoninérgicas. Esta classe inclui a psilocibina, a dimetiltryptamina, o dietilamida de ácido lisérgico (LSD), dentre outras. Estas substâncias podem induzir efeitos potenciais de agonistas dos receptores alfa-2 da serotonina. Além disso, interagem com menos intensidade com outros neurotransmissores, como no agonismo parcial dos receptores 2C da serotonina, o que pode induzir a uma atividade antidepressiva (Galvão-Coelho *et al.*, 2021).

Outro fator para este incentivo é a limitada eficácia dos medicamentos existentes para o tratamento dos Transtornos de Humor, principalmente o TDM. Acrescenta-se que esses medicamentos carecem de um início de ação mais imediato, pois normalmente necessitam de

duas a seis semanas para iniciar seus efeitos, e, nesse intervalo de tempo, causam alguns efeitos colaterais indesejáveis, resultando em uma possível descontinuação do tratamento por parte do paciente. Como resultado, cerca de metade dos pacientes com depressão tendem a desenvolver resistência à terapia proposta (Galvão-Coelho *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a psilocibina (N,N-dimetil-4-fosforiloxitriptamina) está em evidência por seu efeito satisfatório na função antidepressiva, devido a sua estrutura química similar à serotonina, com ação no receptor 5-HT<sub>2A</sub> (Reiche *et al.*, 2019).

Analisa-se ainda o quanto essa substância consegue instaurar seus efeitos antidepressivos de forma rápida e se manter por um período prolongado, sem remissões. Esse início instantâneo e esse aumento da meia-vida com o uso contínuo estão relacionadas a reduções do fluxo sanguíneo na amígdala – fator que possui uma relação intrínseca com a diminuição dos sintomas, e que foi estudado no pré e no pós-tratamento de alguns estudos relacionados a ela (Carhart-Harris *et al.*, 2017).

Pelo exposto, questiona-se: como a psilocibina age em pacientes portadores de Transtorno Depressivo Maior?

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Compreender os efeitos do uso terapêutico da Psilocibina no tratamento de pessoas com Transtorno Depressivo Maior.

### **2.2 Específico**

- Identificar a eficácia do uso terapêutico da Psilocibina no tratamento de pessoas com Transtorno Depressivo Maior e compará-la com outros medicamentos mais conhecidos e mais usados na terapêutica dessa doença.
- Apontar possíveis efeitos colaterais e contraindicações relacionadas ao uso da Psilocibina no tratamento de pessoas com Transtorno Depressivo Maior.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

Nessa seção serão abordados dois tópicos: o Transtorno depressivo maior e a psilocibina.

#### 3.1 Transtorno Depressivo Maior

O termo depressão é utilizado para definir uma condição que varia desde leves episódios até transtornos mais intensos, sempre considerado como alterações constantes de humor que afetam a vida social de um indivíduo. Episódios depressivos podem ser observados em pessoas que não possuem um diagnóstico confirmado, variando de acordo com a intensidade e com o momento vivido, enquanto o Transtorno Depressivo Maior é caracterizado como uma combinação sindrômica, demonstrando manifestações observáveis (sinais) e subjetivas (sintomas) (Baptista, 2018).

O TDM possui uma sintomatologia ampla, como humor deprimido, perda de interesse ou prazer, diminuição da energia, sentimento de culpa, impotência, baixa autoestima, alterações do sono ou apetite e dificuldade de concentração, sendo que estas manifestações podem se manter recorrentes ou tornarem-se crônicas, fazendo com que haja um prejuízo na manutenção diária, por parte do indivíduo, de atividades comuns, envolvendo momentos de socialização, trabalho e de convívio familiar. Estes diferentes sintomas podem ainda variar de acordo com o sexo do paciente. Mulheres, normalmente, referem humor deprimido com maior frequência, transtorno de ansiedade e distúrbios voltados para o apetite, distúrbios de peso e dificuldades com o ciclo sono-vigília, além de terem uma estimativa de quase o dobro dos quadros, quando comparadas ao sexo masculino. Os homens apresentam mais dificuldades relacionadas ao abuso de álcool e drogas, em vista que estes buscam nessas substâncias formas de “fugir” dos sintomas depressivos (Sousa *et al.*, 2021).

O grande aumento de diagnóstico de casos de TDM é tratado como um problema de saúde pública mundial, pois esta doença

influencia em todo o ciclo vital de um indivíduo, causando consequências em várias áreas de sua vida, desde o absenteísmo escolar ou no trabalho, passando pelos custos para um tratamento adequado, dificuldades nos relacionamentos sociais, até um aumento da morbi-mortalidade relacionada ao suicídio, que acomete cerca de 10% a 15% das pessoas com depressão grave. Essa situação é mostrada em pesquisas onde são apontadas mais de 330 milhões de pessoas que sofrem de depressão no mundo, ou seja, cerca de 4,4% de toda a população – tendo a América do Sul como o continente com maior prevalência –, enquanto somente 20% destas recebem tratamento adequado quando diagnosticado de forma correta. Estes números mudam um pouco quando relacionados ao Brasil, visto que a prevalência é de quase 6% da população, sendo menor somente que os números dos Estados Unidos, em uma comparação entre os continentes americanos, tendo, também, uma maior abrangência entre as mulheres, em uma proporção de quase 3 para 1, sobretudo nas regiões sul e sudeste (Baptista, 2018).

A constante exposição a situações estressantes do cotidiano é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de quadros depressivos – evoluindo até um provável TDM –, em decorrência do desenvolvimento de respostas inflamatórias no cérebro e na periferia do corpo humano. Estes componentes interagem entre si gerando uma combinação de mecanismos patogênicos considerados perturbadores para todo o equilíbrio interno do corpo. Quando esses eventos estressores se tornam cada vez mais repetitivos, o indivíduo é afetado pelo acúmulo de demandas psicológicas e físicas que podem ocasionar uma doença com um curso insidioso, tendo variações em quadros recidivos e crônicos (Ferreira *et al.*, 2021).

Outros fatores concomitantes relacionam-se ao histórico familiar de TDM daquele paciente, presença de doenças físicas debilitantes, perdas recentes, abuso de medicamentos e drogas, mudança radical em alguma área da vida, entre outras coisas, o que explicita a importância de se entender todo o contexto pessoal e familiar daquela pessoa, para, assim, elaborar um plano de tratamento que não envolva somente o fator

medicamentoso (Schott *et al.*, 2020).

A fisiopatologia do TDM ainda não possui um mecanismo bem definido, dado que suas alterações são vistas em diversos sistemas do corpo humano, como no sistema genético, epigenético, nas funções de neurotransmissores e de neuromoduladores, além de agir nos fatores neurotróficos e no sistema hipotálamo-hipófise-adrenal. O que se sabe vai em face a relação próxima que envolve uma desregulação dos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico, uma vez que esses dois são a base fisiopatológica da maioria dos transtornos psiquiátricos (Ferreira *et al.*, 2021).

O tratamento do TDM se baseia no uso de medicamentos que buscam reduzir a sintomatologia característica dessa doença. Dentre estes, as classes mais utilizadas são a dos Tricíclicos, Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e os Inibidores da IMAO (Monoamina-oxidase), sendo todas consideradas classes importantes na elevação dos neurotransmissores monoaminérgicos que agem no encéfalo. Somando-se ao tratamento medicamentoso, temos também a terapia cognitivo-comportamental, que se mostra eficiente nesses pacientes essencialmente quando há um acompanhamento constante de um médico especialista na área da saúde mental (Schott *et al.*, 2020).

Este modelo cognitivo-comportamental possui inúmeras evidências que corroboram para sua utilização de forma adjuvante aos fármacos. Sua forma de aplicação parte do pressuposto de que essas pessoas deprimidas têm uma visão distorcida a respeito de si mesma e de sua adequação no mundo e ao futuro, fazendo com que as intervenções desse tratamento sejam focadas na mudança desse tipo de ideia, buscando aliviar reações emocionais e desenvolver estratégias de enfrentamento daquela situação (Carneiro e Dobson, 2016).

### **3.2 Psilocibina**

A psilocibina é considerada um pró-fármaco que possui como princípio ativo a psilocina, uma substância atuante no Sistema Nervoso Central definida como uma triptamina estruturalmente semelhante à

serotonina, encontrada em mais de 100 espécies diferentes de cogumelos. Ao ser ingerida, a psilocibina é metabolizada pelo sistema hepático de primeira passagem, transformando-se na psilocina após um processo de desfosforilação, levada logo após à corrente sanguínea para, conseqüentemente, chegar ao cérebro, onde produzirá seus efeitos (Linartevich *et al.*, 2021).

Essa substância psicodélica é extraída ou sintetizadas em laboratórios, induzindo a estados alterados de consciência, pois, dentre seus mecanismos de ação, está o aumento na quantidade de neurotransmissores e de neuromoduladores no sistema nervoso, dentre eles, e principalmente, a serotonina, Esta última é responsável pelo controle das emoções e por coordenar o domínio sensorial, o domínio motor e a capacidade de associação do cérebro, além de influenciar na redução da atividade amigdaliana, importante na regulação da resposta ao medo. Seu efeito é ainda evidente no córtex pré-frontal, região do nosso cérebro associada ao raciocínio, humor e a percepção. Nesse ínterim, seu efeito terapêutico antidepressivo relaciona-se a uma maior fluidez da atividade cerebral, sendo visto em alguns estudos que uma ou duas administrações, normalmente de 25mg, associada a uma terapia cognitiva-comportamental, produziu efeitos satisfatórios, principalmente em pacientes resistentes aos tratamentos tradicionais (Schott, 2020).

No entanto, outros estudos ainda mostram que o uso dessa substância só deve ser feito, pelo menos atualmente, em um ambiente clínico controlado, uma vez que sua administração diária pode causar desregulação dos receptores serotoninérgicos, quando não feito da forma correta, induzindo a tolerância, pois ainda não há evidências suficientemente comprobatórias de suas propriedades anti-vicantes. Ou seja, mesmo sendo bastante promissor, muitos estudos ainda devem ser feitos para se considerar a Psilocibina uma alternativa eficaz no uso terapêutico no tratamento do TDM. Todos esses fatores fundamentam mais ainda a necessidade de um maior entendimento e compreensão acerca dos efeitos benéficos da Psilocibina, em vista a busca por uma nova alternativa de tratamento frente a calamitosa situação da saúde no mundo inteiro, essencialmente no que diz respeito a transtornos

psiquiátricos (Linartevich *et al.*, 2021).

## 4 MÉTODO

### 4.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática de literatura sem metanálise, que se baseia em agrupar e estudar trabalhos científicos anteriores a fim de disponibilizar um resumo das evidências encontradas e relacioná-las a possíveis estratégias de intervenção ou de solução para aquele problema. Esse tipo de estudo necessita de uma aplicação de métodos bem explanados e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada, sendo imensamente úteis a junção de informações advindas de diferentes estudos realizados sobre determinada terapêutica – no caso desse artigo, sobre o efeito da Psilocibina no TDM – a fim de se observar suas convergências e suas informações conflitantes (Sampaio e Mancini, 2006).

#### 4.1.1 Questão de investigação

A questão de investigação dessa pesquisa seguiu o acrônimo PICOTT – Population (qual população vai ser analisada, um grupo de doentes com uma determinada condição), Intervention (que tipo de intervenção vai ser feita, podendo ser terapêutica, diagnóstica, preventiva, prognóstica, entre outras), Comparison (com o que essa intervenção vai ser comparada, se com um grupo controle, ou com um tratamento usual, ou com alguma outra medicação, ou com um procedimento cirúrgico distinto), Outcome (qual o desfecho ou o resultado esperado), Tipo de estudo e Tempo de seguimento.

- População: pacientes com diagnóstico clínico de TDM, independentemente da faixa etária, que fizeram uso da substância em análise, comparando os efeitos desse uso com outros tratamentos tradicionais que sejam ou não citados no artigo em estudo;
  
- Intervenção: uso da psilocibina e seus efeitos sobre o tratamento do TDM;

- Controle: uso de outras substâncias;
- Outcomes (desfecho): resultado do uso da psilocibina em pacientes com TDM, seus efeitos benéficos e colaterais, vantagens e desvantagens, além de outros fatores que possam ser analisados de acordo com o estudo publicado e analisado;
- Tipo de estudo: ensaio clínico randomizado;
- Tempo de seguimento: sem restrições de idioma, idade, nacionalidade, ou alguma outra coisa que interfira na análise de uma maior quantidade de estudos possíveis;

Assim, a questão investigada foi: qual a eficácia do uso da psilocibina em pessoas com transtorno depressivo maior?

#### 4.1.2 Protocolo de pesquisa

A criação de um protocolo de pesquisa para essa revisão foi essencial, buscando aumentar a transparência e torná-la mais sólida e reprodutível. As bases de dados usadas foram MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), via Biblioteca Virtual de Saúde, PubMed e EMBASE, utilizando artigos científicos publicados entre 2014 e 2024, sendo estes ensaios clínicos randomizados com seres humanos, concluídos ou não. A fórmula de busca foi: ("depressive disorder major") AND (psilocybin) AND (therapy), definida após diversas combinações avaliadas com auxílio dos Descritores em Ciências e Saúde (DECS) e do Medical Subject Headings (MESH).

#### 4.1.3 Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados, com resultados parciais, que estão em andamento, assim como estudos concluídos, que abordaram pacientes com diagnóstico clínico de TDM, independentemente da faixa etária, que usaram a Psilocibina como medida terapêutica, cujo período de publicação foi de 2014 a 2024, sem restrição de idioma, nacionalidade, ou qualquer outra coisa que interfira na avaliação do máximo de artigos possíveis.



Foram excluídos estudos de desenho observacional, revisões de literatura e relatos de caso.

#### 4.1.4 Estratégia de pesquisa

Tendo por base a questão de investigação, as bases de dados a serem usadas, o período de busca definido e os critérios de inclusão e exclusão, essa etapa foi realizada visando a sensibilidade para encontrar todos os potenciais artigos relevantes (Donato e Donato, 2019).

No acesso às bases de dados elencadas pelo manual do Ministério da Saúde: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), via Biblioteca Virtual de Saúde, PubMed e EMBASE, não sendo aplicado restrição de idioma, foi utilizado descritores padronizados, de forma a aumentar a sensibilidade. Os termos padronizados na busca foram selecionados no DeCS e no MESH. A fórmula de busca definida após exaustivas combinações com os descritores encontrados foi "depressive disorder major", "psilocybin", e "therapy", além dos operadores booleanos "AND", nas bases de dados Pubmed, Embase e Medline.

Por fim, a lista de referências de cada artigo selecionado também foi analisada, com o intuito de se observar a presença de algum outro estudo relevante, que não foi selecionado ou visto previamente na busca às bases de dados.

Dois pesquisadores independentes utilizaram essa fórmula de busca nas bases de dados citadas, referenciando, por meio da plataforma gerenciadora de referências "Rayyan", cada artigo encontrado e selecionado, e eliminando as duplicatas. Os artigos selecionados foram unânimes, sem conflitos durante a escolha, não sendo necessário, portanto, um terceiro revisor. Em caso de divergência no número de estudos obtidos e avaliados, um terceiro avaliador realizaria a mesma sequência de passos na seleção dos artigos, o que não foi necessário.

#### 4.1.5 Seleção de estudos

A seleção de estudos foi inserida nos critérios de inclusão e exclusão. Este processo de seleção deve ser explícito e conduzido de forma a minimizar o risco de erros e enviesamentos. Os títulos e os resumos foram avaliados para remover os estudos que não estavam claramente relacionados com o tema e para determinar sua relevância, analisando se esses se encaixavam nos critérios, se a metodologia era apropriada e se o tema estava no âmbito definido. Este processo é normalmente lento e habitualmente estão envolvidas duas pessoas para minimizar o viés e garantir que não sejam excluídos trabalhos importantes, e nem incluídos trabalhos irrelevantes. Um terceiro revisor será consultado quando houver discordâncias que possam ser passivamente resolvidas pela sua análise (Donato e Donato, 2019).

Todo esse processo foi feito por dois revisores independentes, a partir da aplicação da estratégia de busca e dos critérios de inclusão. Os artigos foram previamente avaliados por seu título e resumo, sendo, após isso, excluídas as duplicatas e selecionados os relevantes para essa pesquisa. Após essa primeira seleção, todos os artigos foram lidos na íntegra, sendo retirados suas principais informações que corroboram com a temática proposta. O fluxograma da Figura 1 explicita o processo de escolha dos artigos analisados.

Esse fluxograma teve como base as recomendações PRISMA – Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises –, escrita em 2009 e atualizada em 2020, que tem como base um checklist com 27 itens que guia a revisão sistemática com ou sem metanálise. Todo o processo de busca e seleção dos artigos por meio das bases de dados é demonstrado por meio desse fluxograma, determinando a quantidade de artigos recuperados e os que foram escolhidos por meio de estratégias de buscas pré-determinadas (Page *et al*, 2020).

#### 4.1.6 Avaliação da qualidade dos estudos

Nessa etapa, todos os artigos selecionados preenchendo a

pergunta PICOTT foram lidos e avaliados quanto aos critérios de inclusão, além de serem retiradas as informações necessárias para a conclusão da revisão sistemática. Dois revisores avaliaram a qualidade dos estudos, não havendo conflitos na escolha, não necessitando, dessa forma, de um terceiro revisor.

O segundo revisor escolhido, co-autor deste estudo, utilizou a fórmula de busca e as bases de dados definidas. O terceiro revisor escolhido para resolução de discordâncias foi a orientadora desta publicação, que avaliaria os artigos em caso de conflitos na escolha feita pelos outros dois revisores.

Nesta avaliação utilizamos a Escala Jadad, desenvolvida em 1996 com o intuito de qualificar os artigos selecionados dentro da revisão sistemática. Esta escala avalia três itens específicos do estudo (Randomização, Cegamento e Relato de todos os pacientes), por meio de cinco perguntas binárias de respostas “Sim” (valendo 1 ponto) ou “Não” (valendo 0 pontos). Essas perguntas estão concomitantemente relacionadas à randomização, mascaramento e perdas e desistências de pacientes, descritas, posteriormente, no quadro abaixo, seguindo as recomendações especificadas (Jadad, 1996).

Para fins de cálculo do score final, um ponto é adicionado para uma resposta “Sim” a cada um dos primeiros cinco itens, em uma pontuação geral de 0-5. Sendo os resultados de 0-2 considerados “baixa qualidade metodológica” e de 3-5 “alta qualidade metodológica” (Jadad, 1996).

#### 4.1.7 Extração de dados

Inicialmente foi feita uma avaliação descritiva de cada artigo detalhando os dados utilizados para análise, contando com as seguintes informações de cada estudo: nome do artigo com autor principal e ano, tipo de estudo, número de pacientes avaliados, média das idades, descrição da intervenção e resultados, além dos efeitos colaterais e a eficácia de cada estudo.

Por fim, todas essas informações foram utilizadas para se

construir um desfecho para este estudo, com resultados e discussões que buscam alternativas para o Transtorno Depressivo Maior. Os dados extraídos foram sintetizados em quadros.

#### 4.1.8 Síntese dos dados, avaliação da qualidade da evidência

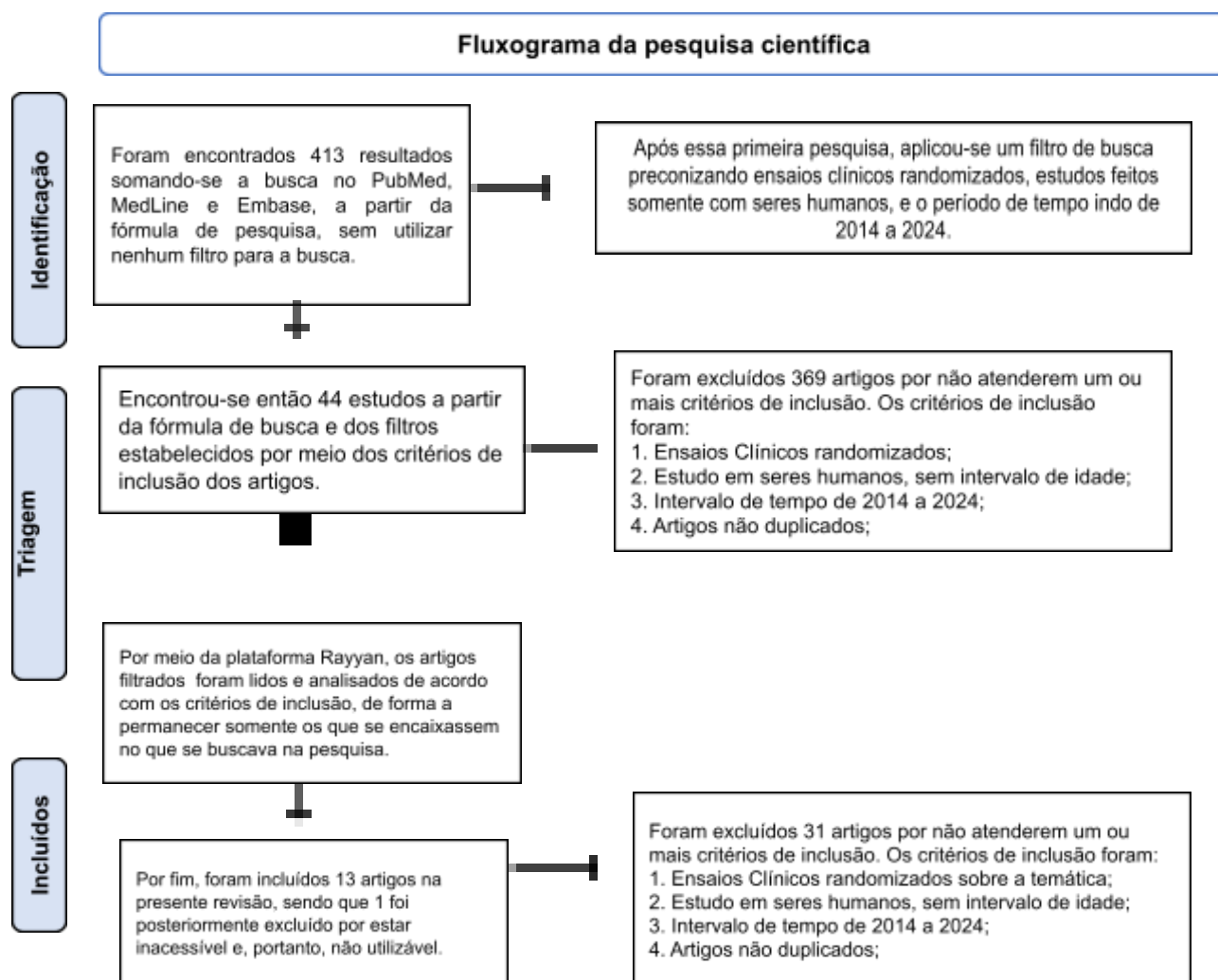
Os dados coletados foram resumidos e apresentados em quadros, de forma a se obter conclusões e formular os resultados desta pesquisa. Essa síntese foi feita por meio de uma abordagem narrativa, buscando resposta para a questão desenvolvida no início, e observando a consistência entre os artigos analisados.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Busca nas bases de dados

Nas bases pesquisadas foram identificadas, ao todo, 413 publicações, de acordo com a fórmula de pesquisa utilizada. Após a inserção de um filtro para o limite de pesquisa com seres humanos, ensaios clínicos randomizados e no período de ano correspondente de 2014 a 2024, 44 artigos se tornaram adequados à pesquisa. A plataforma Rayyan foi utilizada para identificar e eliminar as duplicatas inicialmente, além de servir como base para os revisores fazerem a leitura e seleção dos artigos elegíveis para o estudo. Ao eliminar as duplicatas (totalizando 17 artigos), restaram para análise 27 artigos, onde, dentre eles, 1 estava inacessível por ser pago, 11 foram excluídos por não serem ensaio clínico randomizado, 3 foram excluídos por não corresponderem ao tema de estudo proposto e 1 por não envolver estudo com humanos. No final da avaliação, 12 artigos foram escolhidos. Essa seleção está ilustrada no fluxograma 1.

**Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos da pesquisa**



## 5.2 Características dos estudos incluídos

Os 12 artigos incluídos foram resumidos e constam no quadro 1, compreendendo um período de tempo de 2019 a 2023. Os próximos quadros contêm informações sobre o título, autores, número de pacientes e idade, periódico e ano de publicação, além de informações sobre a eficácia de cada estudo e sobre os efeitos colaterais observados.

**Quadro 1 – Caracterização dos artigos selecionados**

TÍTULO	AUTORES	Nº DE PACIENTES / IDADE	PERIÓDICO
Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized clinical trial.	Davis <i>et al</i> , 2021	27 pacientes / 21-75 anos	JAMA Psychiatry
Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up.	Gukasyan <i>et al</i> , 2022	27 pacientes / 21-75 anos	Journal of Psychopharmacology
In patients with major depressive disorder, psilocybin administration is associated with reduced amygdala response to negative affective stimuli and normalization of cortical glutamate one week after psilocybin, and improved cognitive flexibility one and four weeks after psilocybin	Barret, 2019	21 pacientes / 20-59 anos	Neuropsychopharmacology
Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression.	Daws <i>et al</i> , 2022	75 pacientes / 42,75 anos	Nature Medicine
Personality change in a trial of psilocybin therapy v. escitalopram treatment for depression	Weiss <i>et al</i> , 2023	75 pacientes / 42,75 anos	Psychological Medicine
Psilocybin for treatment resistant in patients taking a antidepressant medication.	Goodwin <i>et al</i> , 2023	24 pacientes / 42,2 anos	Neuropsychopharmacology
Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial.	Sloshower <i>et al</i> , 2023	19 participantes / 40,2 anos	Journal of Psychopharmacology
Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression.	Goodwin <i>et al</i> , 2022	233 pacientes / 28-51,4 anos	The new England Journal of medicine
Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder A Randomized Clinical Trial	Raison <i>et al</i> , 2023	104 pacientes / 21-65 anos	JAMA
Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression	Murphy <i>et al</i> , 2022	59 pacientes / 18-65 anos	Frontiers in Pharmacology
Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression.	Carhart-Harris <i>et al</i> , 2021	59 pacientes / 18-80 anos	The new England Journal of medicine
Sub-acute effects of psilocybin on EEG correlates of neural plasticity in major depression: Relationship to symptoms.	Skosnik <i>et al</i> , 2023	19 pacientes / 18-65 anos	British Association for Psychopharmacology

### 5.3 Avaliação da qualidade dos estudos selecionados

Como observado nos quadros 2 e 3, todos os estudos utilizados nesta revisão alcançaram uma pontuação adequada, sendo considerados de alta qualidade, tendo nos critérios de utilização ou não de duplo-cego as únicas perdas de pontuação. Esta análise corrobora para qualidade desta revisão sistemática, certificando uma boa avaliação do que se tem como resposta à prerrogativa proposta inicialmente, sobre o uso da psilocibina em pessoas com TDM.

**Quadro 2 – Avaliação da qualidade dos estudos de acordo com os itens do Escore de Jadad: parte 1.**

	Davis <i>et al</i> , 2021	Gukasyan <i>et al</i> , 2022	Barret, 2019	Daws <i>et al</i> , 2022	Weiss <i>et al</i> , 2023	Goodwin <i>et al</i> , 2023
1. O estudo foi descrito como randomizado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2. O estudo foi duplo-cego?	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
3. Foram descritas as perdas e exclusões?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4. A randomização foi descrita e é adequada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
5. Houve relato e descrição de desistências?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Pontuação e Interpretação	4 pontos (Alta qualidade)	4 pontos (Alta qualidade)	4 pontos (Alta qualidade)	5 Pontos (Alta qualidade)	5 Pontos (Alta qualidade)	4 pontos (Alta qualidade)

**Quadro 3 – Avaliação da qualidade dos estudos de acordo com os itens do Escore de Jadad: parte 2.**

	Sloshower <i>et al</i> . 2023	Goodwin <i>et al</i> , 2022	Raison <i>et al</i> , 2023	Murphy <i>et al</i> , 2022	Carhart-Harris <i>et al</i> , 2021	Skosnik <i>et al</i> , 2023
1. O estudo foi descrito como randomizado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2. O estudo foi duplo-cego?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

3. Foram descritas as perdas e exclusões?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4. A randomização foi descrita e é adequada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
5. Houve relato e descrição de desistências?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Pontuação e Interpretação	5 Pontos (Alta qualidade)	5 Pontos (Alta qualidade)	5 Pontos (Alta qualidade)	5 Pontos (Alta qualidade)	5 Pontos (Alta qualidade)	5 Pontos (Alta qualidade)

#### 5.4 Efeitos em curto e longo prazo do uso terapêutico da Psilocibina no tratamento de pessoas com Transtorno Depressivo Maior

No quadro 4 estão apresentados a eficácia e os efeitos colaterais da psilocibina no tratamento de pessoas com transtorno depressivo maior.

**Quadro 4 – Eficácia e efeitos colaterais da psilocibina**

TÍTULO	EFICÁCIA	EFEITOS COLATERAIS
Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized clinical trial.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 17 participantes (71%) na 1ª semana e 17 (71%) na 4ª semana tiveram uma excelente resposta clínica à intervenção com psilocibina.</li> <li>- 14 participantes (58%) na semana 1 e 13 participantes (54%) na semana 4 permaneceram em remissão dos sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve eventos adversos graves neste estudo.</li> <li>- Aumento transitório na pressão arterial durante uma das sessões, mas sem intervenção médica</li> </ul>
Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxas finais de resposta e remissão de 75% e 58%, respectivamente, mantendo-se sustentadas durante os 12 meses de estudo.</li> <li>- 8 participantes que utilizaram antidepressivos no período tiveram pontuações iniciais mais altas no GRID-HAMD (Escala de Depressão de Hamilton).</li> <li>- As pontuações nos escores de depressão (QIDS e BDI-II) mostraram efeitos antidepressivos estáveis nas taxas de resposta e remissão.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve eventos adversos graves.</li> <li>- A ideação suicida permaneceu baixa, não houve casos de comportamento autolesivo.</li> </ul>
In patients with major depressive disorder, psilocybin administration is associated with reduced amygdala response to negative affective stimuli and normalization of cortical glutamate one week after psilocybin, and improved cognitive flexibility one and four weeks after psilocybin	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Após a segunda dose de psilocibina, o glutamato aumentou no hipocampo direito e diminuiu no córtex cingulado anterior, e a resposta a estímulos afetivos negativos reduziu na amígdala.</li> <li>- Todos esses efeitos neurosensoriais foram importantes na melhora dos sintomas em pacientes com TDM.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nenhum efeito colateral grave da psilocibina foi observado.</li> </ul>



<p>Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sintomas antes e após o tratamento na modularidade cerebral melhoraram no escore BDI aos 6 meses de estudo, indicando uma melhora clínica.</li> <li>- As reduções no escore BDI na gravidade dos sintomas depressivos foram maiores após a psilocibina do que o escitalopram.</li> <li>- O escitalopram crônico não tem o mesmo efeito na modularidade cerebral devido à sua ação mais generalizada no sistema serotoninérgico.</li> </ul>	<p>- Não houve relatos de efeitos colaterais relacionados ao uso da psilocibina.</p>
<p>Personality change in a trial of psilocybin therapy v. escitalopram treatment for depression</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obtivemos um escore mais elevado nos domínios de personalidade relacionados à depressão.</li> <li>- Seis semanas após a avaliação inicial, o neuroticismo (-0,63), a introversão (-0,38), a discordância (-0,47) e a Impulsividade (-0,40) diminuíram no escore avaliativo, e a abertura (+0,23) e a absorção (+0,32) aumentaram.</li> <li>- Essa eficiente redução e melhora se mantiveram em um corte de 6 meses de estudo.</li> </ul>	<p>- No estudo não houve relatos de efeitos colaterais relacionados ao uso da psilocibina.</p>
<p>Psilocybin for treatment resistant in patients taking a condepression comitant SSRI medication.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desfecho primário de eficácia: mudança na pontuação da Escala MADRS desde o início da administração de psilocibina até três semanas após.</li> <li>- A pontuação total média do MADRS na semana 3 foi de 16,8, o que equivale a uma alteração clinicamente significativa em relação ao valor basal.</li> <li>- Esta melhora foi vista já no Dia 2 e manteve-se durante o acompanhamento de três semanas.</li> <li>- Os principais desfechos secundários também tiveram melhora clínica nos participantes com uma boa resposta e remissão na semana 3.</li> <li>- 14 participantes foram considerados melhorados pelos médicos desde o início até a semana 3, e 7 participantes foram considerados respondedores na semana 3.</li> <li>- Nenhum participante foi considerado piorado dos sintomas clínicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dezesete efeitos colaterais em 12 participantes.</li> <li>- 11 tiveram início no Dia 1 da administração da psilocibina e 8 foram resolvidos no mesmo dia.</li> <li>- O efeito colateral mais relatado foi dor de cabeça.</li> <li>- Três participantes com aumento da pressão arterial, dois foram graves e tratados com clonidina.</li> <li>- Um dos pacientes apresentou peso no peito e dor de cabeça, também aliviados pela clonidina.</li> </ul>
<p>Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A redução nos escores de depressão foram maiores durante o período de 2 semanas após a psilocibina.</li> <li>- Os 15 participantes que completaram as sessões obtiveram uma resposta clinicamente significativa até o final da semana 6.</li> <li>- No final da semana 6, 10 participantes mantiveram a resposta clínica e 5 participantes permaneceram em remissão.</li> <li>- Aumentos nas pontuações após a psilocibina foram observados para as subescalas: limitações de papel devido a problemas emocionais, funcionamento social, saúde geral e bem-estar emocional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve eventos adversos graves.</li> <li>- Os mais comuns foram dor de cabeça leve a moderada, ansiedade leve a moderada e disforia.</li> <li>- Houve aumentos transitórios na pressão arterial.</li> </ul>
<p>Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Houve melhora do dia 1 até a semana 3 na pontuação do MADRS (Escala de Depressão de Montgomery-Asberg), com mais intensidade no grupo de 25 mg da psilocibina, do que nos grupos de 10 mg.</li> <li>- A resposta clínica satisfatória na semana 3 foi de 37% no grupo de 25 mg, 19% no grupo de 10 mg e 18% no grupo de 1 mg.</li> <li>- A remissão na semana 3 foi de 29% no grupo de 25 mg, 9% no grupo de 10 mg e 8% no grupo de 1 mg.</li> <li>- Todos os desfechos de eficácia secundários não são significativamente diferentes entre os grupos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eventos adversos em 179 (76%) pacientes.</li> <li>- Dor de cabeça, náusea, tontura e fadiga foram os mais comuns.</li> <li>- Eventos graves em 9% dos participantes do grupo de 25 mg, por 7% do grupo de 10 mg e por 1% do grupo de 10 mg.</li> <li>- Ideação suicida e autolesão intencional.</li> </ul>

<p>Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder A Randomized Clinical Trial</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os resultados de eficácia do estudo incluíram a mudança na pontuação da Escala SDS desde o início até o dia 43.</li> <li>- A maioria dos participantes sustentaram uma melhora dos sintomas depressivos.</li> <li>- Houve uma redução de 50% da pontuação MADRS basal nos dias 8, 15, 29 e 43, e remissão sustentada dos sintomas depressivos.</li> <li>- As melhorias na depressão foram aparentes dentro de 8 dias após a dosagem de psilocibina.</li> <li>- A melhora dos sintomas foi consistente com um rápido início de ação, e foram mantidas durante o período de acompanhamento de 6 semanas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 88% dos participantes que receberam psilocibina e 61% dos que receberam niacina relataram pelo menos 1 efeito adverso até o dia 43.</li> <li>- Do dia 1 ao dia 9, 41 dos 50 participantes no grupo da psilocibina experimentaram pelo menos 1 efeito adverso com necessidade de medicamento.</li> <li>- 24 dos 54 participantes do grupo da niacina tiveram pelo menos 1 efeito adverso.</li> <li>- Efeitos adversos graves até o dia 9 foram relatados por 4 dos 50 participantes que receberam psilocibina.</li> <li>- Do dia 10 ao dia 43, efeitos adversos com necessidade de medicamento foram relatados por 2 de 50 participantes no grupo de psilocibina, versus 1 de 53 que receberam niacina.</li> </ul>
---	--	--

		- A maioria dos eventos solicitados foram leves.
Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A melhoria na gravidade da depressão foi clinicamente favorável, sendo avaliada pelas pontuações dos escores EBI (Emotional Breakthrough Inventory) e do MEQ (Escala de Experiências Místicas).</li> <li>- 60% dos participantes em ambos braços do ensaio conseguiram alcançar a remissão, e 70% responderam à terapia assistida por psilocibina.</li> </ul>	- Não houve relato sobre efeitos colaterais no estudo.
Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Houve uma boa resposta clínica por meio da melhora na pontuação do escore QIDS-SR-16 nas primeiras 6 semanas.</li> <li>- Os desfechos secundários incluíram melhoras clínicas na resposta em 6 semanas de acordo com o QIDS-SR-16.</li> <li>- Houve remissão em 6 semanas de acordo com o QIDS-SR-16.</li> <li>- Melhoras desde o início até a semana 6 nas pontuações em muitos outros escores também foram observadas.</li> <li>- A melhora na resposta antidepressiva na escala QIDS-SR-16 em 6 semanas ocorreu em 21 pacientes (70%) no grupo da psilocibina e em 14 pacientes (48%) no grupo do escitalopram.</li> <li>- A remissão vista no QIDS-SR-16 na semana 6 ocorreu em 17 pacientes (57%) no grupo da psilocibina e em 8 pacientes (28%) no grupo do escitalopram.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nenhum evento adverso grave foi observado.</li> <li>- A porcentagem de pacientes que relataram eventos adversos foi semelhante nos dois grupos.</li> <li>- O evento adverso mais comum relacionado à psilocibina foi dor de cabeça.</li> <li>- As porcentagens de pacientes que apresentaram efeitos adversos foi maior no grupo do escitalopram do que no grupo da psilocibina.</li> </ul>
Sub-acute effects of psilocybin on EEG correlates of neural plasticity in major depression: Relationship to symptoms.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhora na relação entre os sintomas depressivos e o EEG em todos os pacientes do estudo.</li> <li>- Melhor eficácia quando comparada a outras substâncias antidepressivas.</li> <li>- Estudo limitado pela fase inicial, avaliando-se somente um mês de ação terapêutica.</li> </ul>	- Não foi relatados efeitos adversos.

Os 12 ensaios clínicos randomizados foram analisados a partir da eficácia da psilocibina e de sua ação psicodélica e serotoninérgica nos sintomas depressivos, com a sintomatologia variando de 01 dia a 01 ano após a administração da primeira dose, sendo abordados um total de 581 pacientes, todos com sintomas, desde os que não faziam uso de nenhuma substância ou medicamento prévio, até os que estavam em tratamento para este transtorno, mas sem melhora clínica.

O estudo randomizado sobre os efeitos da terapia assistida da psilocibina sobre o TDM explicitou uma redução significativa dos escores de depressão no 1º mês após o uso desta substância, com efeitos benéficos na qualidade de vida, além de resultados secundários em alguns pacientes também com sintomas ansiosos, com importância melhor evidenciada por não ter nenhum efeito adverso grave considerável. Estes efeitos antidepressivos foram considerados instantâneos e duradouros no 1º mês de acompanhamento, efetivando o que se considerava sobre seu baixo perfil de dependência e uma mínima quantidade de efeitos colaterais. Esses resultados positivos foram cerca

de 2,5 vezes maiores que os efeitos psicoterápicos e mais de 4 vezes maiores que em tratamentos psicofarmacológicos com outros medicamentos mais conhecidos para o Transtorno Depressivo Maior (Gukasyan *et al.*, 2020).

Nesse mesmo estudo, um acompanhamento mais longínquo, por 12 meses, observou-se uma melhora nas taxas de resposta e de remissão dos sintomas, com a maioria dos participantes apresentando considerável redução na pontuação dos escores de depressão, além de um estável bem-estar geral associado ao uso dessa substância, nos períodos correspondentes a 1, 3, 6 e 12 meses, com melhoras de significados pessoal, espiritual e de percepção psicológica. Com isso, o estudo sugeriu que duas doses de psilocibina são suficientes para gerarem efeitos antidepressivos acentuados e estáveis em um período de acompanhamento de 12 meses. Em relação aos efeitos adversos, concluiu-se que a psilocibina é uma substância segura, possuindo apenas sintomatologias leves, com rápida resolução, e sem necessidade de abordagem farmacológica extra. Todo esse resultado não sofreu interferência do uso prévio de outros tipos de antidepressivos, mas também não demonstrou interações agonistas entre o psicodélico e outras classes farmacológicas utilizadas no tratamento do TDM (Gukasyan *et al.*, 2022).

Em 2019, Barret avaliou uma possível associação entre a ação da amígdala, do glutamato cortical e o uso da psilocibina. Com as pesquisas e análises dos pacientes por meio de escores sintomatológicos, mostrou-se que, após somente uma semana da 2ª dose de psilocibina, a ação do glutamato no hipocampo direito estava mais intensa, e reduzida no córtex cingulado anterior. Associando-se a isso houve uma redução da resposta da amígdala a estímulos negativos, ocasionando a melhora dos sintomas depressivos. Em conjunto, estes fatores causaram um aumento da flexibilidade cognitiva e agiram como ferramentas neurais para a redução dos sintomas em pacientes com Transtorno Depressivo Maior. A maioria dos participantes relatou melhoras consideráveis nos sintomas, tendo um efeito positivo na adesão medicamentosa pós estudo. Corroborando com sua importância, nenhum efeito adverso considerável foi relatado pelos

pacientes, o que facilitou a adesão e a vontade de manter um tratamento contínuo por parte dos participantes do estudo, mas que não alterou a necessidade de estudos complementares no âmbito deste assunto (Barret, 2019).

Daws *et al.* (2022), em pesquisa sobre a análise do aumento da integração global no cérebro após o uso da psilocibina para pacientes com Transtorno Depressivo Maior, observaram melhorias na gravidade dos sintomas depressivos, tendo uma redução rápida e estável dos sintomas nos pacientes. A modulação da atividade cerebral reduziu consideravelmente no primeiro dia após a 1ª dose de psilocibina, sendo esse um dos motivos para a melhora citada anteriormente. Com essa ação rapidamente iniciada, a adesão ao tratamento foi facilitada, pois houve um otimismo e uma maior confiança na melhora clínica dos indivíduos. Essa ação considerada “libertadora” da psilocibina se traduziu em um aumento do otimismo comportamental, na flexibilidade cognitiva e na flexibilidade psicológica do paciente. Ao comparar com o uso crônico do escitalopram, observaram que este fármaco inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) não possui o mesmo efeito, nem a mesma velocidade de ação, pois sua ação é mais generalizada e menos localizada, causando, conseqüentemente, alguns efeitos colaterais indesejáveis ao paciente, e que podem influir na adesão medicamentosa satisfatória ao tratamento. Esta pesquisa demonstrou o quão promissor é o uso da psilocibina em detrimento de uma das classes mais usadas de medicamentos, que são os ISRS's.

Outro estudo que também comparou o uso da psilocibina e a terapia crônica com ISRS evidenciou mudanças na personalidade entre os pacientes depressivos avaliados. O tratamento com psilocibina foi relacionado a reduções nos níveis de instabilidade emocional, introversão e impulsividade, quando comparado ao uso de escitalopram. Tal fato explicita a influência desse psicodélico nas facetas anedônicas e motivacionais, mostrando um impacto positivo nos domínios da personalidade associados a essa doença. No entanto, mesmo sem uma superioridade considerável quando em uso de outro fármaco terapêutico, esse estudo reafirmou a robustez na eficácia antidepressiva por parte da

psilocibina, tornando-a uma ferramenta promissora no futuro terapêutico desse transtorno (Weiss *et al.*, 2023).

Em outro estudo sobre a ação desse psicodélico em pacientes com Transtorno Depressivo Maior, resistente ao tratamento com ISRS, foi perceptível uma mudança na pontuação da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), desde a primeira dose de psilocibina (25mg), associada a uma psicoterapia adjuvante, sem restringir o uso de outro antidepressivo, além de uma melhor remissão dos sintomas, na maioria dos pacientes. Observaram-se uma melhor qualidade de vida nesses pacientes, redução da ansiedade, entre outros fatores que se relacionam com a sintomatologia do TDM. Nenhum dos pacientes avaliados tiveram piora clínica, segundo avaliação médica, além de se ter concluído um perfil de segurança favorável. A não interação entre o ISRS e o psicodélico é essencial para a manutenção e melhor aceitação de pacientes que não querem cessar o tratamento em curso e mais conhecido, além de reduzir o impacto negativo da retirada desses outros medicamentos antidepressivos, evitando a não adesão medicamentosa (Godwin *et al.*, 2023).

Outro estudo, seguindo a mesma premissa do citado anteriormente – TDM resistente ao tratamento –, também associou a adjuvância da psilocibina a uma melhoria em vários desfechos exploratórios e sintomatológicos do TDM, como na avaliação da gravidade geral da doença, na redução dos sintomas depressivos e em aspectos ansiosos relatados pelos pacientes em estudo. A principal diferença encontrada em alguns pacientes foi a falta de efeito no embotamento emocional – pessoas sem ou com quase nenhuma expressão de emoções –, além da presença de alguns efeitos adversos considerados graves em 8% dos participantes. Efeitos colaterais leves também foram observados, mas não influenciaram na adesão dos pacientes ao tratamento, e foram facilmente resolvidos, sem necessidade de terapia medicamentosa associada. O tratamento com uma dose de 25 mg de psilocibina com um apoio psicológico mostrou efeitos desde os primeiros 8 dias após o início do tratamento, e se manteve estável nas 6 semanas subsequentes do estudo (Raison *et al.*, 2023).

Em outro artigo comparando a psilocibina e o escitalopram houve semelhança de resultados positivos, pois não diferiram significativamente nas escalas de depressão avaliadas, e não apresentaram efeitos colaterais considerados graves, demonstrando que, apesar de não ser tão superior, o uso de psilocibina tem benefícios nesses pacientes, apontado como uma futura alternativa terapêutica para o seu tratamento, de forma isolada e forma associada a um ISRS (Carhart-Harris *et al.*, 2021).

## 6 DISCUSSÃO

Como observado ao se avaliar os resultados dos estudos baseados em ensaios clínicos randomizados, a psilocibina é um psicodélico com funções essenciais no manejo dos sintomas depressivos em pacientes com TDM, além de possuir eficácia em sintomas ansiosos que, em alguns casos, podem vir associados, influenciando negativamente na melhora clínica. Os escores de sintomas depressivos analisados apresentaram pontuações mais baixas desde o início do tratamento, denotando uma clínica antidepressiva rápida e duradoura, permanecendo ao longo de 12 meses, em estudo mais longo (Gukasyan *et al.*, 2022), enquanto em outro estudo esses índices foram corroborados com uma hipofunção da amígdala a sintomas negativos, servindo como fundamentação teórica para se entender como funciona a fisiopatologia dessa doença (Barret, 2019).

Observou-se ainda uma redução considerável nos sintomas de humor depressivo a curto e a longo prazo, com os efeitos, em um maior período avaliativo, sendo maiores do que aqueles vistos nos dias iniciais após a dose do psicodélico. Nesse ínterim, em estudos comparativos com outros medicamentos antidepressivos – como o Escitalopram –, a psilocibina demonstrou eficácia em sintomas de maior gravidade, trazendo benefícios na qualidade de vida dos pacientes em estudo, além de não aumentar os índices de dependência que também foram avaliados. Junto com essa ação, a melhora na flexibilidade cerebral em produzir efeitos em outras áreas responsáveis pelo estado sentimental do

indivíduo, de acordo com avaliações de neuroimagem também analisadas, fez com que a ação deste psicodélico se mantivesse por um período de tempo mais amplo (Daws *et al.*, 2022). Contrastando a esta afirmação, alguns escores vistos em outro estudo consideraram como evidentes a ação similar entre a psilocibina e o escitalopram, sendo sugerido uma terapia conjunta entre as duas substâncias, de forma a potencializar a ação antidepressiva. Além de melhorar os efeitos, evita um possível impacto negativo sobre a retirada de um outro antidepressivo em uso (Godwin *et al.*, 2023).

A dose utilizada em 8 dos 12 estudos foi de 25mg. Esta dose foi bem aceita pelos pacientes participantes, tendo um baixo potencial para gerar dependência nestes, e poucos efeitos adversos considerados graves, sendo os leves de falso manejo e resolução. Esses achados contribuíram para o alcance do objetivo desta pesquisa, pois demonstrou o quanto essa substância poderia ser essencial, em um futuro próximo, no tratamento do Transtorno Depressivo Maior, seja como adjuvante ou como medida terapêutica principal. Doses com 10mg e com 1mg também foram testadas, mas os efeitos eram poucos perceptíveis, não sendo indicado seu uso, apesar da menor quantidade de efeitos colaterais.

O uso tanto em associação com outros antidepressivos como de forma isolada também foi avaliado, sendo visto uma eficácia terapêutica semelhante, sem interações medicamentosas com, principalmente, os da classe dos ISRSs, um dos fármacos mais usados no tratamento do TDM. A semelhança entre os mecanismos de ação nos permite ter esse psicodélico como um potencializador dos ISRSs, tornando-se uma alternativa eficaz e, futuramente, essencial no tratamento desta comorbidade. No entanto, mesmo não havendo restrição de idade na metodologia empregada, em nenhum dos estudos foi possível observar como esse psicodélico agiria em populações pediátricas, uma vez que em todos foram preconizados pacientes com idade acima de 21 anos, sendo, portanto, uma das deficiências observadas nessa revisão.

Sendo assim, conseguimos ver um potencial efeito da psilocibina em uma doença tão prevalente no mundo. As melhorias observadas nos sintomas depressivos trazem uma melhor qualidade de vida aos



pacientes, possuem ação rápida no início do tratamento – outros antidepressivos costumam demorar cerca de 15 dias para ter efeito terapêutico – e cursam com poucos efeitos colaterais e de dependência. Os principais efeitos adversos estudados foram dor de cabeça transitória, de grau leve a moderado, elevação pressórica e náuseas, sendo todos resolvidos de forma espontânea, e não interferindo no seguimento dos estudos.

Apesar dos benefícios explicitados e dos baixos malefícios, boa parte artigos avaliados ainda preconizam uma administração da psilocibina em ambiente clínico, pois, como citado anteriormente, o intervalo de uso máximo foi de 12 meses, então ainda não se tem conhecimento de como se dá sua ação em um período de tempo maior, nem quais efeitos podem surgir. Portanto, como um tratamento para o TDM costuma ser prolongado, estudos com um maior número de indivíduos e em um maior intervalo de tempo são necessários para um aumento na confiabilidade desta substância, de forma a se confirmar seu real benefício para a população.

## **7 CONCLUSÃO**

A partir das evidências vistas e de uma análise crítica, esta revisão explicita o quão essencial pode ser o uso da psilocibina em pacientes com Transtorno Depressivo Maior, principalmente na população adulta, tendo um benefício substancial e de ação adjuvante ou como tratamento principal no desfecho dessa comorbidade. A pequena quantidade de efeitos colaterais, em sua maioria considerados leves, também foi essencial para sua recomendação.

A limitação vista em muitos estudos sobre o período de tempo é um indicativo para a necessidade de estudos mais longos e mais aprofundados, em razão de que não se sabe qual o efeito deste psicodélico em um tratamento tão longo como o do

TDM. Juntando-se a isso, a idade dos pacientes, normalmente entre 20 e 50 anos, também é um diferencial que nos limita em alguns aspectos quanto a esse estudo, pois não é possível ter algum indicativo de como seriam seus efeitos em pacientes crianças e adolescentes, ou em idosos, populações estas hoje bastante afetadas por esse transtorno. Por fim, o pequeno período de estudo – o mais longo tendo duração de um ano – também levanta precauções sobre como os efeitos colaterais podem se intensificar ou não, o que pode ser um contraponto ao uso futuro da psilocibina como um dos principais tratamentos para o TDM, pois estes, atualmente, são um dos motivos pelos quais alguns pacientes tendem a abandonar o tratamento com os fármacos utilizados.

No entanto, a qualidade desses resultados, analisados a partir dos escores de Jadad, propiciou um embasamento maior para essa revisão sistemática, avaliando a randomização, o cegamento e o relato de todos os pacientes, de forma a qualificar mais ainda as referências utilizadas. Dos doze estudos analisados, somente quatro deles não atingiram a pontuação máxima nesse escore, todos com seus pontos reduzidos no escore cegamento, o que não compromete a qualidade das evidências encontradas.

Além disso, o objetivo da pesquisa foi atingido, avaliando-se os estudos clínicos randomizados acerca desta substância com o intuito de encontrar amostras positivas do seu uso. No total, 12 ensaios foram analisados, em todos sendo investigado a eficácia desse psicodélico serotoninérgico nos sintomas depressivos, com análise sintomatológica que variavam de 01 dia e 01 ano após a administração da dose, totalizando 581 pacientes. Observamos que a psilocibina possui um efeito benéfico nos pacientes com TDM, refratários ou não aos tratamentos já conhecidos, sendo seu uso recomendado, mas ainda com acompanhamento médico constante, pois, como citado anteriormente, alguns efeitos colaterais podem ser vistos, e a população estudada na maioria destes estudos não eram suficientemente grandes. Juntando-se a isso, o tempo de avaliação não superou o período de 01 ano, ou seja, ainda não é possível saber como essa substância afetará o organismo

após um longo prazo.

Portanto, como já citado, novos e mais longos estudos ainda são necessários, de forma a efetivar completamente o uso da psilocibina em pacientes com Transtorno Depressivo Maior.

## REFERÊNCIAS

- BAPTISTA, Makilim Nunes. Avaliando Depressões: dos critérios diagnósticos às escalas psicométricas. **Avaliação Psicológica**, São Paulo, v. 17, n.3, p. 301-310, Julho, 2018.
- BARRETT, Frederick. *et al.* ACNP 58th Annual Meeting: panels, mini-panels and study groups. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 1, p. 1-77, Dezembro, 2019.
- CARHART-HARRIS, Robin L., *et al.* Psilocibina para depressão resistente ao tratamento: mecanismos cerebrais medidos por fMRI. **Representante Científico**, Curitiba, v. 7, p. 8846-8855, Março, 2017.
- CARHART-HARRIS, Robin; *et al.* Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. **New England Journal Of Medicine**, v. 384, n. 15, p. 1402-1411, Abril 2021.
- CARNEIRO, Adriano Munhoz; DOBSON, Keith S. Tratamento cognitivo-comportamental para depressão maior: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 42-49, Março, 2016.
- 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, Maio, 2021.
- DAWS, R. E. *et al.* Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. **Nature medicine**, v. 28, n. 4, p. 844–851, Abril, 2022.
- DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na condução de uma revisão sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, Coimbra, v. 32, n. 3, p. 227-235, Março, 2019.
- FERREIRA, Thayná Moraes *et al.* Fatores de risco associado ao transtorno depressivo maior em uma comunidade universitária. **Research, Society and Development**, Belém, v. 10, n. 16, Dezembro, 2021.

GALVÃO-COELHO, Nicole L.; *et al.* Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. **Psychopharmacology**, Alemanha, v. 238, p. 341–354. Janeiro, 2021.

GOODWIN, Guy M. *et al.* Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. **Neuropsychopharmacology**, v. 48, n. 10, p. 1492-1499, Julho, 2023.

GOODWIN, Guy 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, Novembro, 2022.

GUKASYAN, Natalie; *et al.* Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: prospective 12-month follow-up. **Journal Of Psychopharmacology**, v. 36, n. 2, p. 151-158, Fevereiro. 2022.

LINARTEVICHI, V. Potencial uso da psilocibina no tratamento da depressão: uma revisão. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, p. 32270-32288, Março, 2021.

MURPHY, Roberta; *et al.* Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 12, Março, 2023.

PAGE, Matthew; *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, n. 71, Março, 2021

RAISON, Charles L.; *et al.* Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder. **Jama**, v. 330, n. 9, p. 843, Setembro, 2023.

SAMPAIO, R.F.; MANCINI, M.C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, Belo Horizonte, v. 11, n. 1, p. 83-89, Fevereiro, 2007.

Schott, F.; Vidal, J. L.; Pasche, A. D.; Corrêa, G. Transtorno depressivo maior: diferentes possibilidades para pacientes resistentes ao tratamento. **PSI UNISC**, Santa Cruz do Sul, v. 5, n. 2, p. 125-141, Abril, 2021.

SILVA, F. V., *et al.* A utilização terapêutica da psilocibina como coadjuvante no tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão narrativa de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.3, p.9736-9741, Maio, 2021.

SKOSNIK, Patrick D; *et al.* Sub-acute effects of psilocybin on EEG correlates of neural plasticity in major depression: relationship to symptoms. **Journal Of Psychopharmacology**, v. 37, n. 7, p. 687-697,

Junho, 2023.

SLOSHOWER, Jordan; *et al.* Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: an exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. **Journal Of Psychopharmacology**, v. 37, n. 7, p. 698-706, Março. 2023.

SOUSA, N. F., *et al.* Associação do transtorno depressivo maior com doenças crônicas e multimorbidade em adultos brasileiros, estratificada por sexo: Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira Epidemiológica**, Rio de Janeiro, v. 24, supl. 2, Novembro, 2021.

STAHL, M, S. **Psicofarmacologia**: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

WEISS, Brandon; *et al.* Personality change in a trial of psilocybin therapy versus escitalopram treatment for depression. **Psychological Medicine**, v. 54, n. 1, p. 178-192, Junho, 2023.