

Avaliação da eficácia da psilocibina para o tratamento de indivíduos com transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática

David Tavares de Sousa ¹ , Bruno Felipe de Santana Santos ^b , Adson de Brito Pereira ^a , & Aynoan Alves de Melo Santos ^b 

Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Brasil ^a; Universidade Tiradentes, Aracaju, Brasil ^b.

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) apresenta aspectos neurobiológicos, cognitivos e comportamentais comprometidos. Cerca de um terço das pessoas com TDM evolui para a Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), caracterizada pela falha de resposta aos antidepressivos com dose e duração adequadas. Logo, tratamentos de primeira linha, como os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs), mostram limitações como resistência, risco de recaída e baixa adesão. Novos tratamentos como a Psicoterapia Assistida por Psilocibina (PAP) estão sendo estudados para alcançar efeitos rápidos e sustentados. Dado esse panorama, objetivou-se, neste artigo, reunir evidências acerca do uso da PAP para o tratamento de indivíduos com TDM. Para tanto, realizou-se uma revisão sistemática, registrada no PROSPERO sob o número CRD420251120011, nas bases de dados MEDLINE, via PubMed, Scopus, CENTRAL e EMBASE, que resultou na inclusão de 10 Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) e um total de 848 participantes. Como resultado, os ensaios clínicos mostraram que o tratamento com psilocibina, a partir da semana 2, diminuiu os escores na escala de depressão e levou a melhorias nos sintomas depressivos. Além disso, foi observada remissão destes sintomas, bem como respostas sustentadas em indivíduos que receberam tratamento com psilocibina comparativamente ao placebo. Conclui-se que, embora o PAP tenha se mostrado eficaz no tratamento do TDM, os estudos apresentam limitações metodológicas relevantes, como composição amostral restrita, ausência de comparadores ativos e acompanhamento limitado a curto prazo. Assim, é necessário realizar pesquisas complementares para fortalecer a validade metodológica e gerar evidências mais robustas.

Palavras-chave

depressão, depressão resistente ao tratamento, psicoterapia assistida por psilocibina, psilocibina, transtorno depressivo maior

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) has compromised neurobiological, cognitive and behavioral aspects. Around a third of people with MDD progress to Treatment Resistant Depression (TRD), characterized by a failure to respond to antidepressants of adequate dose and duration. Therefore, first-line treatments, such as Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), show limitations such as resistance, risk of relapse and low adherence. New treatments such as Psilocybin-Assisted Psychotherapy (PAP) are being studied in order to achieve rapid and sustained effects. Given this panorama, the aim of this article was to gather evidence on the use of PAP for the treatment of individuals with MDD. To this end, a systematic review, registered in PROSPERO under the number CRD420251120011, was carried out in the MEDLINE, PubMed, Scopus, CENTRAL and EMBASE databases, which resulted in the inclusion of 10 Randomized Clinical Trials (RCTs) and a total of 848 participants. As a result, the clinical trials showed that treatment with psilocybin, from week 2 onwards, reduced scores on the depression scale and lead to improvements in depressive symptoms. In addition, remission of these symptoms was observed, as well as sustained responses in individuals who received treatment with psilocybin compared to placebo. In conclusion, although PAP has been shown to be effective in treating MDD, the studies have significant methodological limitations, such as limited sample composition, lack of active comparators, and limited short-term follow-up. Therefore, further research is needed to strengthen methodological validity and generate more robust evidence.

Keywords

depression, major depressive disorder, psilocybin-assisted psychotherapy, psilocybin, treatment-resistant depression

¹ Correspondence about this article should be addressed David Tavares de Sousa: davidts@academico.ufs.br

² **Conflicts of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Evaluation of the efficacy of psilocybin for the treatment of individuals with major depressive disorder: a systematic review

Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é o mais recorrente dos transtornos depressivos e caracteriza-se, essencialmente, pelo humor deprimido, perda de interesse, prazer (anedonia) e energia (CID-10, 1993; Tolentino & Schmidt, 2018). Estatisticamente, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição, texto revisado DSM 5-TR, no que se refere ao gênero, o sexo feminino apresenta uma taxa duas vezes maior do que o masculino, em especial, no período entre a menarca e a menopausa (American Psychological Association, 2022). Outras estimativas também mostram que a depressão é mais comum entre as mulheres do que entre os homens, sendo 5,1% e 3,6%, respectivamente (Kuehner, 2017).

Segundo a *World Health Organization* (WHO, 2017), em estimativas globais, o número de indivíduos com depressão ultrapassou 300 milhões no ano de 2015. Por conta disso, a depressão é a maior contribuinte para a incapacidade global e para mortes por suicídio, chegando a 800 mil por ano. Em uma revisão sistemática, James et al. (2018) mostraram prevalência global de 163 milhões de indivíduos no mundo com Transtorno Depressivo Maior (TDM), em 2017, e uma incidência de até 241 milhões de casos no mesmo ano.

Diversos parâmetros são usados a fim de compreender a etiologia do transtorno em foco e de alcançar tratamentos eficazes e efetivos (Patel, 2021). É válido ressaltar dois destes: o neuroquímico, pautado em pressupostos neurobiológicos, correlacionando o Sistema Nervoso Central (SNC) a alterações sobre níveis sinápticos de neurotransmissores, usado como base para o tratamento medicamentoso (Lafer & Vallada, 1999), e o psicológico, pautado em mudanças cognitivas e comportamentais como condições para tratamento (Alves & Bonvicini, 2022).

Sabe-se que há a hipótese de que a depressão esteja relacionada ao baixo nível de serotonina (5-HT) (Kostic & Agrela Rodrigues, 2023). Na tentativa de tratamento, os psicotrópicos usados, como a fluoxetina, o escitalopram e a sertralina, que são Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs), têm como mecanismo de ação a inibição da recaptação desse neurotransmissor e, conseqüentemente, a potencialização de sua transmissão (Moreno et al., 1999).

Em relação aos antidepressivos, pesquisas demonstram que dois dos principais fatores que impossibilitam apenas o uso destes são a baixa adesão e a falta de prevenção à recaída (Bockting et al., 2008; Ijaz et al., 2018; Santos & Medeiros, 2021; Ten Doesschate et al., 2009). Além disso, meta-análises mostram que o uso de antidepressivos em indivíduos com depressão leve a moderada pode ser comparado ao placebo, diferenciando-se apenas do uso em indivíduos com depressão grave (Fournier et al., 2010; Kirsch et al., 2008).

Na esfera científica, novas linhas de intervenção estão apresentando evidências para o tratamento de sintomas depressivos, a exemplo do exercício físico (Carek et al., 2011; Dunn et al., 2005; Verhoeven et al., 2023), das Terapias Comportamentais (TCs) (Abreu & Santos, 2008; Cardoso, 2017; Zhang et al., 2019) e da Psicoterapia Assistida por Psilocibina (PAP) (Davis et al., 2021; Rosenblat et al., 2024; Sloshower et al., 2023).

Psilocibina

A psilocibina é uma substância de efeito psicoativo produzida por cogumelos do gênero *Psilocybe* (Silva et al., 2021). Alguns dos efeitos causados pela ingestão da psilocibina estão relacionados com a alteração da mente e distorção da realidade, ou seja, alucinações, além de o indivíduo delirar, oscilar as emoções e desrealizar (Lowe et al., 2021).

Ao final da década de 50, em 1958, o cientista suíço Albert Hofmann isolou uma substância cristalina pura da *Psilocybe mexicana* R. Heim, pela primeira vez, batizando-a como psilocibina. Hofmann classificou sua estrutura química como uma pequena molécula derivada do fosfato de triptamina para, posteriormente, comercializá-la no decorrer dos anos 60 (Hofmann, 1958; Rucker et al., 2018; Pepe et al., 2023).

Os achados acerca da Psicoterapia Assistida por Psilocibina revelaram efeitos significativos com a administração de uma ou duas doses com associação de suporte psicológico (Goodwin et al., 2023; Goodwin et al., 2022; Griffiths et al., 2016; Raison et al., 2023; Ross et al., 2016; Von Rotz et al., 2022). Além disso, as evidências de ensaios clínicos randomizados, realizados a fim de avaliar, durante seis meses, a remissão dos sintomas através de duas doses de Psilocibina, também se mostraram promissoras (Carhart-Harris et al., 2018; Davis et al., 2021).

O uso da psilocibina como tratamento farmacológico possibilita efeitos fisiológicos, a exemplo do aumento da plasticidade neural e neurogênese, além de efeitos

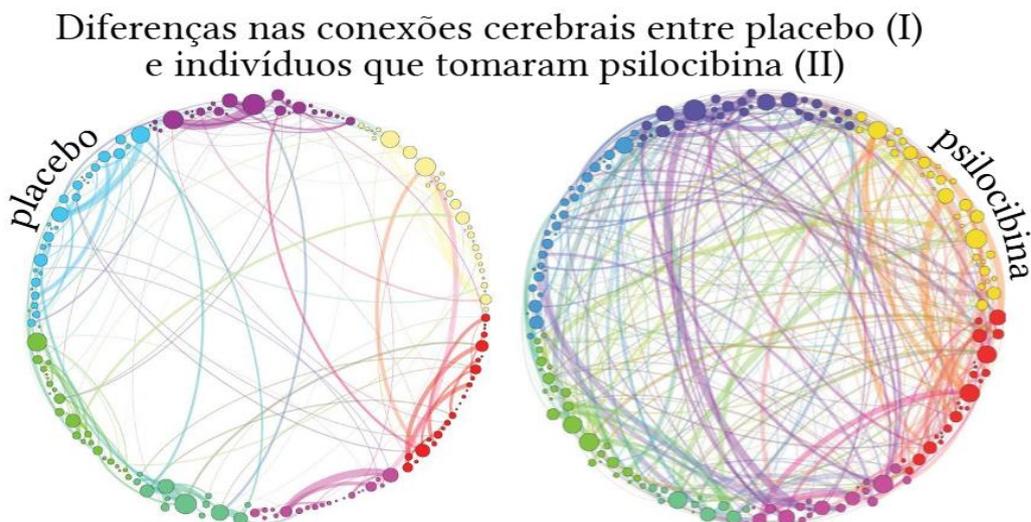
subjetivos, ao ocasionar um aumento na sensação de bem-estar, otimismo e redução da ansiedade (Johnson & Griffiths, 2017). O efeito da psilocibina ocorre em um curto espaço de tempo e possibilita uma melhora profunda, diferentemente do uso crônico dos antidepressivos (Moreno et al., 1999).

No âmbito das psicoterapias assistidas por psicodélicos e em especial, por psilocibina, é imprescindível mencionar dois conceitos que fazem parte do possível sucesso terapêutico na jornada psicodélica como *Set* e *Setting*. O termo *Set* diz respeito a características de personalidade, da história, das experiências, das expectativas e dos objetivos do paciente que podem delinear a experiência subjetiva com a psilocibina. O *Setting*, por sua vez, está diretamente ligado ao cenário controlado, ou seja, um ambiente seguro, com apoio e confortável (Chisamore et al., 2024; Hartogsohn, 2017; Ziff et al., 2022).

A depressão está associada a uma série de déficits sinápticos, a exemplo da diminuição da densidade sináptica, ao resultar em alterações na conectividade funcional e, conseqüentemente, ao déficit cognitivo e afetivo (Skosnik et al., 2023). Na figura 1., pode-se perceber como a psilocibina atua, diferentemente do placebo, na conexão cerebral.

Figura 1

Maior integração entre regiões corticais sob o uso da psilocibina, devido à estimulação dos receptores 5-HT_{2A}



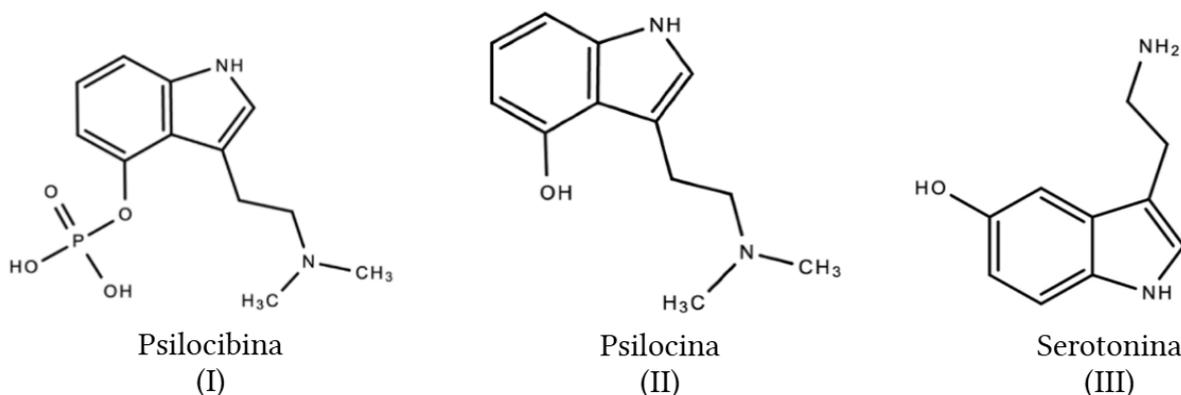
Nota. Adaptado de: Petri, G., Expert, P., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P. J., & Vaccarino, F. (2014). Homological scaffolds of brain functional networks. <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0873>

A síntese da psilocibina 4-fosforiloxi-N, N-dimetiltriptamina, derivada biossinteticamente a partir de L-triptofano, é ligeiramente transformada em psilocina, através da desfosforilação fosfatase alcalina no fígado e esterase inespecífica na mucosa intestinal (Lowe et al., 2021). A psilocibina é responsável por agir, de forma agonista, nos receptores serotoninérgicos do tipo 2A (5-HT_{2A}) e os efeitos antidepressivos são advindos da atividade modulatória na região pré-frontal, que, na depressão, está hiperativa e, a partir da psilocibina, é normalizada, assim como age na área límbica do cérebro, incluindo a amígdala, reduzindo a sua hiperatividade e, com o aumento da conectividade cerebral, a amígdala interage de forma mais integrada com outras áreas do cérebro, a exemplo do córtex pré-frontal (Grimm et al., 2018; Lowe et al., 2021; Mocaiber et al., 2008; Rodríguez Arce & Winkelman, 2021).

Figura 2

Semelhança entre a estrutura química da psilocibina, da psilocina e da serotonina

Estrutura química de psicodélico serotoninérgico clássico (I-II) em comparação ao neurotransmissor serotonina (III). Essas substâncias utilizam-se do receptor 5-hidroxitriptamina_{2A} (5-HT_{2A})



Nota. Adaptado de: Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Valentine, H., Grant, J., Ali, A., Ngwa, W., & Gordon, L. (2021). The Therapeutic Potential of Psilocybin. <https://doi.org/10.3390/molecules26102948>

Dentre os psicodélicos, a psilocibina é considerada um psicodélico clássico, pois faz parte do grupo das triptaminas (Nichols, 2016). Esta também é denominada de psicoplastógeno, ou seja, produz efeitos rápidos e sustentados, diferentemente da ação crônica dos antidepressivos (e.g. ISRSs), ao induzir a neuroplasticidade e ao possibilitar mudanças duradouras (Grieco et al., 2022). Após a administração oral da psilocibina, é possível observar os primeiros efeitos em, aproximadamente, 40 minutos (Passie et al., 2002).

A plasticidade neural estrutural, induzida pela psilocibina, acontece em nível celular e se dá por meio do crescimento e densidade das espinhas dendríticas em células piramidais corticais (Shao et al., 2024). Ainda, a psilocibina aumenta a neurogênese, a espinogênese e a sinaptogênese (Ly et al., 2018), fator este de extrema importância considerando a neurobiologia da depressão que está associada à diminuição das sinapses neurais em áreas que regulam o humor e a cognição, a exemplo do córtex pré-frontal (CPF) e o hipocampo (Duman & Aghajanian, 2012). O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) está diretamente relacionado com a neurogênese e a neuroplasticidade, devido à estimulação, em células piramidais glutamatérgicas, de receptores do tipo 5-HT_{2A}, em especial nas camadas V e VI, pois há um aumento de glutamato, no CPF, em nível extracelular, romovendo neuroplasticidade via BDNF (Strumila et al., 2021; Vollenweider & Kometer, 2010).

Ao considerar o crescente número de pesquisas acerca da psilocibina para o tratamento de indivíduos com depressão (Linartevichi et al., 2021), o presente trabalho tem como objetivo analisar o uso da psilocibina como tratamento farmacológico em indivíduos com Transtorno Depressivo Maior (TDM), comparando esse uso ao placebo.

Método

Desenho do estudo

A presente Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) segue as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins et al., 2024), assim como as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page et al., 2021). O estudo foi registrado no *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o número CRD420251120011.

Questão de pesquisa

Com o objetivo de avaliar as evidências em ECRs do uso da psilocibina em indivíduos com depressão, foi definida a questão de pesquisa estruturada segundo os componentes do acrônimo PICOS: “O uso da psilocibina é mais eficaz para a remissão de sintomas em indivíduos com depressão do que o placebo?”.

Crerios de elegibilidade

Os crerios de elegibilidade foram definidos a partir do acrônimo PICOS - P (*Patient*): Transtorno Depressivo Maior (TDM), I (*Intervention*): Psicoterapia Assistida por Psilocibina (PAP), C (*Comparison*): Placebo, O (*Outcome*): remissão parcial ou total dos sintomas depressivos e S (*Study type*): Ensaio Clínicos Randomizados (ECRs). Foram incluídos estudos que usaram apenas a psilocibina como tratamento, estudos com a população diagnosticada com TDM e estudos nos quais os indivíduos com depressão apresentaram comorbidades (e.g. câncer). Como critério de exclusão, foram excluídos artigos de revisão, estudos com animais e indivíduos saudáveis, revisões sistemáticas e meta-análises, estudos clínicos com outras populações (e.g. TEPT e TOC) e substâncias (e.g. LSD e MDMA), resumos incompletos ou artigos que não foram encontrados gratuitamente para a leitura na íntegra e estudos nos quais o desfecho não estava pautado em visualizar a remissão dos sintomas depressivos.

Tabela 1

Estratgia de busca de acordo com o acrônimo PICOS

P (Population)	I (Intervention)	C (Comparison)	O (Outcome)	S (Study type)
Indivduos com Transtorno Depressivo Maior (TDM)	Psicoterapia Assistida por Psilocibina (PAP)	Placebo	Remissão parcial/total dos sintomas	Ensaio Clínicos Randomizados (ECRs)

Métodos de busca para identificação de estudos

Na EMBASE, foi usado o Emtree (*Embase subject headings*) para verificar os termos da plataforma. Os termos *major depression* e *psilocybine* foram utilizados como descritores com o auxílio de */exp*, que indica um descritor controlado. O filtro *[embase]/lim* foi adicionado para limitar os artigos, como presente na tabela. Além disso, nas bases *Scopus*, *CENTRAL* e *MEDLINE*, o *MeSH Terms* foi utilizado para verificar os termos. Para o acesso aos artigos da *MEDLINE*, foi utilizado o filtro existente na *PubMed* para restringi-los. No total, foram encontrados 2915 resultados. Estes foram exportados para o gerenciador *Rayyan*.

A busca foi realizada em 9 de julho de 2024, por dois pesquisadores de forma independente, a partir de quatro bases de dados eletrônicas: *Scopus*, *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE)/PubMed (via *National Library of Medicine*) e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Restrições como idioma e data de publicação não foram aplicadas na busca.

Tabela 2

Bases, estratégias de busca, quantidade de itens encontrados e data

Base	Busca realizada	Trabalhos	Data
<i>Scopus</i>	(TITLE-ABS-KEY ("major depression" OR depression OR "major depressive disorder") AND TITLE-ABS-KEY (psilocybine OR psilocybin OR "psilocybin-assisted therapy"))	1.117	09/07/2024
<i>Excerpta Medica dataBASE</i> (EMBASE)	('major depression'/exp OR 'major depression' OR 'depression'/exp OR depression OR 'major depressive disorder') AND ('psilocybine'/exp OR psilocybine OR psilocybin OR 'psilocybin-assisted therapy') AND [embase]/lim	1.113	09/07/2024
<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> (MEDLINE) / PubMed (via <i>National Library of Medicine</i>)	('major depression' OR depression OR 'major depressive disorder') AND ('psilocybine' OR 'psilocybin' OR 'psilocybin-assisted therapy') Filters: MEDLINE	505	09/07/2024
<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL)	'major depression' OR depression OR 'major depressive disorder' in Title Abstract Keyword AND psilocybine OR psilocybin OR 'psilocybin-assisted therapy' in Title Abstract Keyword	180	09/07/2024

Dois domínios independentes com descritores em inglês foram criados e, a partir da combinação destes com os operadores booleanos *AND* e *OR*, resultou-se em um domínio geral que guiou a busca.

Tabela 3

Domínios de busca

Domínio 1 "major depression" OR depression OR "major depressive disorder"
Domínio 2 psilocybine* OR psilocybin OR "psilocybin-assisted therapy"
Domínio geral ("major depression" OR depression OR "major depressive disorder") AND (psilocybine OR psilocybin OR "psilocybin-assisted therapy")

*Os domínios foram adaptados de acordo com as normas de cada base pesquisada.

Seleção de estudos

Com os resultados exportados para o *Rayyan*, houve a identificação de artigos duplicados (n = 1482) e, manualmente, excluídos. Após a exclusão, os artigos foram selecionados conforme o título e o resumo, de forma independente, por cada um dos autores. Durante a triagem, o modo *Blind on*, oferecido pelo *software*, que permite ambos os autores realizarem suas escolhas de forma autônoma, diminuindo um risco de viés da pesquisa, estava ativado. Posteriormente, um terceiro autor foi responsável pela resolução dos conflitos. Após a exclusão dos artigos com título/resumo não condizentes (n = 1406), os estudos que passaram pelo crivo do terceiro autor foram incluídos na presente revisão e avaliados para a elegibilidade (n = 10). Para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados, também houve a análise do risco de viés presente nestes, a Escala PEDro foi utilizada.

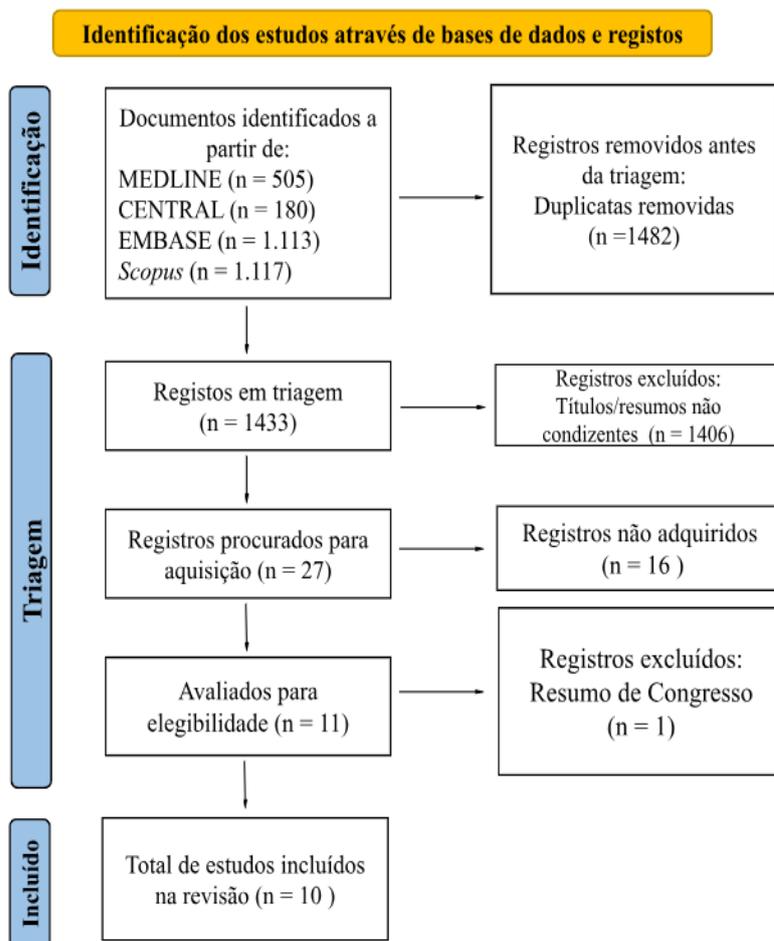
A Escala PEDro é dividida em 11 itens, sendo eles: 1) especificação dos critérios de elegibilidade - Validade externa; 2) randomização, 3) distribuição cega, 4) semelhança entre os grupos, 5) sujeitos de forma cega, 6) terapeutas de forma cega, 7) avaliação de forma cega, 8) resultados-chave obtidos em mais de 85% dos sujeitos iniciais (destaca-se, aqui, uma perda de, pelo menos, 15% do número total da amostra) e 9) intenção de tratamento - Análise de risco de viés; 10) comparação estatística intergrupos e 11) medidas de precisão (ex.: desvios-padrão, erros-padrão etc.) - Descrição estatística (Shiwa et al., 2011). É válido ressaltar que apenas estudos com escores acima de cinco pontos foram elegíveis e o item 1 não faz parte da pontuação, pois este refere-se à validade externa do estudo.

Resultados

Seleção e características gerais dos estudos incluídos

Figura 3

Fluxograma * (PRISMA 2020)



*Nota. Traduzido por: Verónica Abreu, Sónia Gonçalves-Lopes, José Luís Sousa e Verónica Oliveira/ESS Jean Piaget - Vila Nova de Gaia - Portugal de: Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N71>*

*O fluxograma foi adaptado conforme as necessidades da presente pesquisa.

Extração de dados

Após a leitura na íntegra e a análise metodológica dos artigos, foi realizada a extração de dados com as informações principais dos estudos (e.g. autores/ano, tipo de estudo, tamanho amostral, país, idade, intervenção, dosagens/tempo, mensuração e desfecho). Dos registros procurados para aquisição (n = 27), houve a exclusão de um resumo de congresso (n = 1) e outros não foram adquiridos (n = 16), resultando assim, nos estudos finais incluídos na revisão (n = 10).

Qualidade metodológica

A avaliação metodológica realizada através da escala PEDro garantiu a qualidade dos estudos incluídos. Cabe destacar que todos os estudos (n = 10, 100%) obtiveram a pontuação máxima na escala (10).

Tabla 4

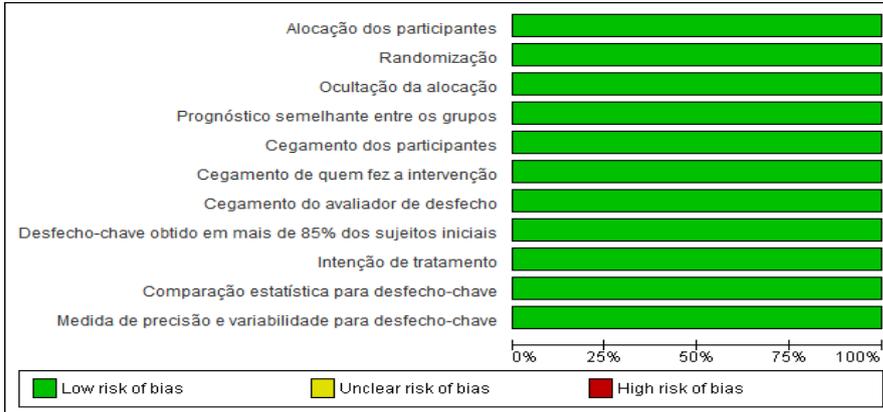
Pontuação dos estudos avaliados a partir da escala PEDro

Estudo	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
Ross et al., 2016	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10
Griffiths et al., 2016	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10
Carhart-Harris et al., 2021	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10
Von Rotz et al., 2022	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10
Goodwin et al., 2022	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10
Barba et al., 2022 (secundário de Carhart-Harris et al., 2021)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10
Sloshower et al., 2023	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10
Skosnik et al., 2023 (secundário de Sloshower et al., 2023)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10
Goodwin et al., 2023 (secundário de Goodwin et al., 2022)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10
Raison et al., 2023	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	10

Nota. 1) especificação dos critérios de elegibilidade; 2) randomização; 3) destruição cega; 4) semelhança entre os grupos; 5) sujeitos de forma cega; 6) terapeutas de forma cega; 7) avaliação de forma cega; 8) resultado-chave obtido em mais de 85% dos sujeitos iniciais (destaca-se, aqui, uma perda de, pelo menos, 15% do número total da amostra); 9) intenção de tratamento; 10) comparação estatística intergrupos; 11) medidas de precisão (ex.: desvios-padrão, erros-padrão etc.). O item 1 representa a validade externa, itens 2, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 a análise do risco de viés e itens 10 e 11 a descrição estatística. *Item 1 não contribuiu para o total do score.

Figura 4

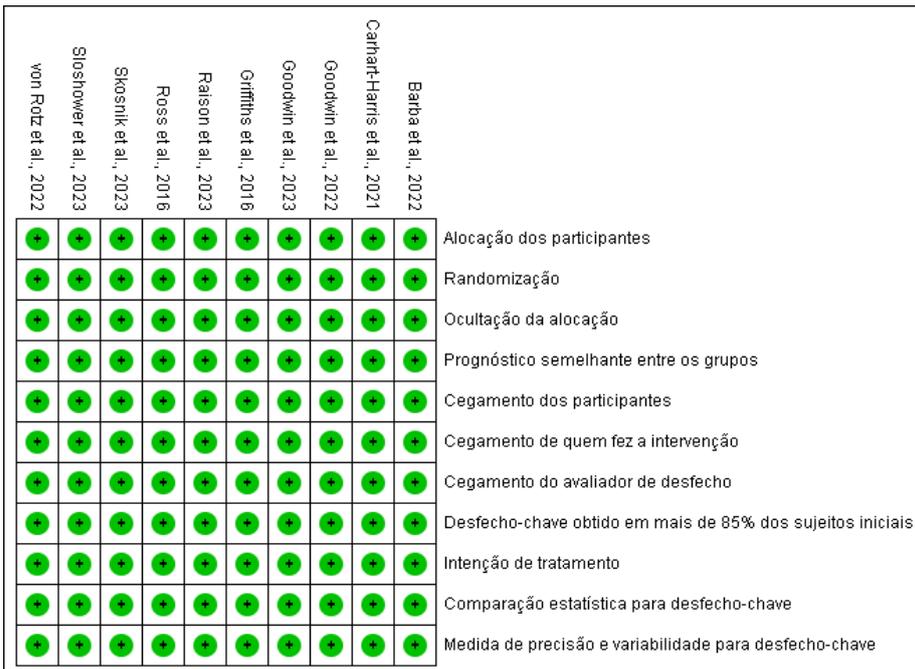
Sumário do risco de viés



Nota. Autoria própria, via RevMan 5.4.1. Tradução: *Low risk of bias* (Baixo risco de viés); *Unclear risk of bias* (Risco de viés incerto); *High risk of bias* (Alto risco de viés)

Figura 5

Avaliação da evidência com a Escala PEDro



Nota. Autoria própria, via RevMan 5.4.1.

Tabela 5

Resumo das características dos ECRs selecionados

Autores (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	País	Idade	Intervenção	Dosagens/ Tempo	Mensuração	Desfecho
Ross et al., 2016	Estudo randomizado, duplo-cego e cruzado	n = 14 (Psi) n = 15 (Nia)	EUA	\bar{X} = 56.28	Uma dose de Psilocibina + Niacina (placebo) + Suporte psicológico	21 mg/70 kg de Psilocibina e 250 mg de Niacina/26 semanas	HADS (HAD-A, HAD-D) e BDI	Em 7 semanas após a dose 1 de Psilocibina, 83% dos participantes no primeiro grupo de psilocibina atendeu aos critérios de resposta antidepressiva, a partir da BDI, em comparação a 14% no primeiro grupo de niacina.
Griffiths et al., 2016	Estudo cruzado, duplo-cego, controlado por placebo	n = 51	EUA	\bar{X} = 56.3	Uma dose alta de Psilocibina + uma dose baixa de Psilocibina semelhante ao placebo + Suporte psicológico	Dose alta de Psilocibina (22 mg/70 kg) e dose baixa (1mg/70 kg) /26 semanas.	GRID-HAMD, BDI e HADS	Em cinco semanas, 92% dos participantes do grupo dose alta apresentaram uma resposta clinicamente significativa (ou seja, diminuição de \geq 50% em relação à linha de base) no GRID-HAMD-17, em comparação a 32% do grupo baixa dose.
Carhart-Harris et al., 2021	Estudo de fase 2, duplo-cego, randomizado e controlado	n = 30 (Psi) n = 29 (Esc)	IGL	\bar{X} = 43.3 (Psi) \bar{X} = 39.1 (Esc)	Duas doses de Psilocibina + Placebo diário e Escitalopram + Suporte psicológico	25 mg (Psilocibina) + placebo diário (1mg) e 10mg/20mg (Escitalopram)/6 semanas	QIDS-SR-16	Em seis semanas, ocorreu uma resposta QIDS-SR-16 em 70% dos pacientes no grupo da psilocibina e em 48% daqueles no grupo do escitalopram e a remissão, a partir da escala QIDS-SR-16, ocorreu em 57% e 28%, respectivamente.
Von Rotz et al., 2022	Randomizado duplo-cego, controlado por placebo	n = 26 (Psi) n = 26 (plac)	Suíça	\bar{X} = 37.6 (Psi) \bar{X} = 35.9 (pla)	Dose moderada de Psilocibina + Placebo + suporte psicológico	15mg/70kg de Psilocibina e 1mg de placebo/2 semanas	MADRS e BDI	Em duas semanas, a condição com psilocibina, de acordo com a MADRS, mostrou uma diminuição de -13,0 pontos em comparação com a linha de base, -13,2 pontos, a partir da BDI e 54% dos participantes atenderam aos critérios de remissão do MADRS na condição com psilocibina.
Goodwin et al., 2022	Estudo duplo-cego de fase 2	n = 79 Psi, (25 mg) n = 75 Psi, (10 mg) n = 79 Pla, (1 mg)	IGL	\bar{X} = 39.8	Única dose de Psilocibina + Placebo + Suporte psicológico	25 mg, 10 mg e 1 mg (placebo)/12 semanas	MADRS e HAM-D-17	Em três semanas, de acordo com a MADRS, o grupo 25 mg teve uma redução de -12,0 pontos em comparação a -5,4 para o grupo 1 mg. Em 12 semanas, a incidência de resposta sustentada foi de 20% (25 mg), 5% (10 mg) e 10% (1 mg).
Barba et al., 2022	Estudo secundário com base em dados derivados de Carhart-Harris et al., 2021 e com o objetivo de realizar análises exploratórias sobre o impacto do escitalopram versus psilocibina na ruminação e supressão do pensamento	n = 30 (Psi) n = 29 (Esc)	IGL	\bar{X} = 43.3 (Psi) \bar{X} = 39.1 (Esc)	Duas doses de Psilocibina + Placebo diário + Escitalopram + Suporte psicológico	25 mg (Psilocibina) + placebo diário (1mg) e 10 mg/20 mg (Escitalopram)/6 semanas	RRS e WBSI	Em seis semanas, de acordo com as escalas RRS e a WBSI, houve uma redução na ruminação e na supressão de pensamentos em ambos os grupos, e mais participantes no grupo da psilocibina (21/30) em comparação com o grupo do escitalopram (14/29) foram classificados como respondedores
Sloshower et al., 2023	Estudo exploratório controlado por placebo, within-subject e de ordem fixa	n = 19	EUA	\bar{X} = 42.8	Única dose de Psilocibina + Placebo + Suporte psicológico	21mg/70kg de Psilocibina e celulose microcristalina (dosagem não especificada) /16 semanas	GRID-HAM-D-17 e QIDS-SR-16	Em seis semanas, 15 participantes obtiveram 50% de redução na pontuação GRID-HAMD até o final da semana seis, 7 (46,7%) remitiram após receber psilocibina e, no final da semana seis, 10 (66,7%) participantes mantiveram sua resposta clínica e 5 (33,3%) participantes permaneceram em remissão.

Autores (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	País	Idade	Intervenção	Dosagens/ Tempo	Mensuração	Desfecho
Skosnik et al., 2023	Estudo secundário com base em dados derivados de Sloshower et al., 2023 com o objetivo de verificar se a Psilocibina, em relação ao placebo, aumenta os correlatos eletroencefalográficos (EEG) da neuroplasticidade, reduz os sintomas de depressão e se as alterações no EEG se correlacionam com melhorias na depressão	n = 19	EUA	$\bar{X} = 42.8$	Única dose de Psilocibina + Placebo + Suporte psicológico	21mg/70kg de Psilocibina e celuloose microcristalina (dosagem não especificada) /16 semanas	GRID-HAM-D-17 e EEG	Em duas semanas, o poder theta do EEG dobrou em amplitude após uma única dose de psilocibina. Houve 50% de redução na pontuação da escala GRID-HAM-D-17 e, além disso, melhorias nos sintomas de depressão correlacionaram-se negativamente com aumentos no poder theta.
Goodwin et al., 2023	Estudo secundário com base em dados derivados de Goodwin et al., 2022 com o objetivo de elucidar o papel da psilocibina em medidas como a gravidade da depressão autorrelatada, a ansiedade, o afeto positivo e negativo, o funcionamento, a qualidade de vida e a função cognitiva	n = 79 Psi, (25 mg) n = 75 Psi, (10 mg) n = 79 Pla, (1 mg)	IGL	$\bar{X} = 39.8$	Única dose de Psilocibina + Placebo + Suporte psicológico	25 mg, 10 mg e 1mg (placebo)/12 semanas	GAD-7, QIDS-SR-16 e PANAS	Na escala GAD-7, a dose de 25 mg produziu maior melhora em comparação com a dose de 1 mg do que a dose de 10 mg na semana três. A dose de 25 mg foi associada a um aumento no escore de afeto positivo do PANAS e uma diminuição no escore de afeto negativo do PANAS na semana três. Na escala QIDS-SR-16, na semana três, apenas as doses de 25 mg e 10 mg reduziram os escores totais de depressão.
Raison et al., 2023	Estudo de fase 2, randomizado e controlado por placebo	n = 104	EUA	$\bar{X} = 40.4$ (Psi) $\bar{X} = 41.8$ (Nia)	Única dose de Psilocibina + Placebo + Suporte psicológico	25 mg (Psilocibina) + e 100 mg de Niacina/6 Semanas	MADRS	Em seis semanas, os participantes que receberam psilocibina (20/48 [42%]) em detrimento aos que receberam niacina (5/44 [11%]) tiveram resposta sustentada e a taxa de remissão dos sintomas depressivos sustentados pareceu maior com a psilocibina (12/48 [25%]) do que para niacina (4/44 [9,1%]), mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Nota. BDI: Beck Depression Inventory; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-A (subscale for anxiety), HADS-D (subscale for depression); GRID-HAMD: GRID-Hamilton Depression Rating Scale; QIDS-SR-16: 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report; MADRS: Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; GAD-7: Generalised Anxiety Disorder-7 item; RRS: Ruminant Response Scale; WBSI: White Bear Suppression Inventory; EBI: Emotional Breakthrough Inventory; EEG: Eletroencefalograma

No geral, 848 participantes foram incluídos nos estudos. O número de participantes variou de 19 (Skosnik et al., 2023; Sloshower et al., 2023) a 233 (Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023). Além disso, seis estudos usaram 1 mg de psilocibina como placebo (Barba et al., 2022; Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Griffiths et al., 2016; Von Rotz et al., 2022), enquanto quatro estudos usaram niacina, que causa calor e rubor, como parte da alteração fisiológica (Santos, 2005) e celuloose microcristalina como placebo ativo (Raison et al., 2023; Ross et al., 2016; Sloshower et al., 2023; Skosnik et al., 2023).

Oito estudos utilizaram apenas da *single-dose* (dose única) de psilocibina (Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Griffiths et al., 2016; Raison et al., 2023; Ross et al., 2016; Sloshower et al., 2023; Skosnik et al., 2023; Von Rotz et al., 2022), com exceção o de Barba et al. (2022) e Carhart-Harris et al. (2021), que utilizaram *double-dose* (duas doses) de psilocibina e um grupo com comparador ativo, ou seja, um tratamento já pré-estabelecido, estudado e utilizado para depressão, o escitalopram, um Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina (ISRS).

Foi observado que apenas dois estudos incluíram pacientes com depressão e ansiedade relacionadas ao câncer (Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016) com uma variação de 34% a 65% de indivíduos em fase de metástase. Os aspectos sociodemográficos dos estudos apontam que a maioria das amostras é feminina (Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Griffiths et al., 2016; Raison et al., 2023; Ross et al., 2016; Skosnik et al., 2023; Sloshower et al., 2023; Von Rotz et al., 2022), variando de 49% a 68%. Os estudos de Barba et al. (2022) e Carhart-Harris et al. (2021) foram os que apresentaram a menor porcentagem, sendo 34% da amostra ($n = 59$), composta por mulheres. Em relação aos aspectos étnico-raciais, mais de 80% da amostra de todos os estudos apresenta indivíduos etnicamente brancos (Barba et al., 2022; Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Griffiths et al., 2016; Raison et al., 2023; Ross et al., 2016; Sloshower et al., 2023; Skosnik et al., 2023; Von Rotz et al., 2022).

Entre os dez ECRs, cinco estudos foram conduzidos nos Estados Unidos (Griffiths et al., 2016; Raison et al., 2023; Ross et al., 2016; Sloshower et al., 2023; Skosnik et al., 2023), quatro na Inglaterra (Barba et al., 2022; Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023) e um na Suíça (Von Rotz et al., 2022).

Os estudos variaram, em questão de tempo, entre duas semanas (Von Rotz et al., 2022) a 39 semanas (Griffiths et al., 2016). As dosagens de psilocibina variaram entre 10 mg (Barba et al., 2022; Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023) e 25 mg (Barba et al., 2022; Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Raison et al., 2023). O estudo de Griffiths et al. (2016) utilizou, como testagem, uma dose de 30 mg, mas a reduziu para 22 mg devido aos efeitos adversos (EAs). Os instrumentos de mensuração do desfecho com maior prevalência de uso foram as escalas QIDS-SR-16 (*16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report*) (Barba et al., 2022; Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2023; Sloshower

et al., 2023) e GRID-HAM-D-17 (*GRID-Hamilton Depression Rating Scale*) (Goodwin et al., 2022; Griffiths et al., 2016; Skosnik et al., 2023; Slosower et al., 2023).

Três estudos empregaram instrumentos distintos dos supracitados para mensurar o efeito da psilocibina *versus* placebo na amostra (Barba et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Skosnik et al., 2023). Barba et al. (2022) buscaram avaliar a eficácia da psilocibina em dois aspectos sintomatológicos comuns da depressão, a ruminação e a supressão do pensamento, a partir da *Ruminate Response Scale* (RRS) e do *White Bear Suppression Inventory* (WBSI). A supressão é caracterizada como um esforço de evitar pensamentos negativos/memórias angustiantes, enquanto a ruminação é marcada por pensamentos negativos egocêntricos sobre o “eu” e a situação, bem como sobre as consequências e causas de tais pensamentos (Barba et al., 2022).

No trabalho de Skosnik et al. (2023), os autores procuraram averiguar se a psilocibina aumentaria os correlatos eletroencefalográficos (EEG) da neuroplasticidade, reduziria os sintomas de depressão e se as alterações no EEG se correlacionariam com melhorias na depressão. Goodwin et al. (2023) complementam os desfechos importantes e exploratórios de Goodwin et al. (2022), ao avaliar medidas que incluem gravidade da depressão autorrelatada, ansiedade, afeto positivo e negativo, funcionamento, qualidade de vida e função cognitiva.

Ross et al. (2016) demonstraram que, nas escalas HAD-D e BDI, pacientes tratados com psilocibina primeiro apresentaram redução dos escores de depressão quando comparados com o grupo da niacina ($p \leq 0.001$, $d = 1.23$; $p \leq 0.01$, $d = 1.10$). Após a semana 7, posteriormente à administração da dose 1, o efeito é mantido ($p \leq 0.001$, $d = 1.36$; $p < 0.05$, $d = 0.82$). Ao final das 26 semanas, após a dose 2 de psilocibina, em indivíduos que primeiramente tinham recebido placebo, as reduções das medidas mantiveram-se, embora não tenha havido significância estatística. No grupo placebo, 60% dos indivíduos tiveram remissão, ao passo que, no grupo psilocibina, foram 80% dos indivíduos. Com a linha de base igual a 20 para ambos os grupos, a resposta à remissão dos sintomas sustenta que, clinicamente, os indivíduos reduziram 50% dos *scores* dos sintomas depressivos, além de pontuarem um *score* ≤ 7 para HADS-D 7 e ≤ 12 para BDI, indicando ausência de sintomas depressivos (Ross et al., 2016).

Griffiths et al. (2016) observaram que, depois de 5 semanas após a sessão 1 de psilocibina (dose alta primeiro – 22 mg), 92% dos participantes tiveram uma resposta clinicamente significativa através da escala GRID-HAMD-17, ou seja, houve a redução de $\geq 50\%$ em relação à linha de base (22.84), chegando a uma média de 6.64 pontos na

escala, quando comparados à taxa de resposta do grupo de baixa dose primeiro (32%), que foi de linha de base 22.32 para 14.80. Essa alteração nos *scores* permite verificar, a partir da linha de corte para remissão da escala (≤ 7 pontos), que o primeiro grupo se encontra em total remissão, ao passo que o segundo com depressão moderada.

Em seis meses, 79% dos participantes do grupo de alta dose primeiro continuaram mostrando respostas clinicamente significativas (total de 6.23 em relação à linha de base, isto é, ausência de sintomas depressivos). Na escala HAM-A, a porcentagem foi de 76% e 24%, respectivamente, para o grupo 1 de 22 mg (linha de base 25.73 para 8.48) e grupo 1 de 1mg (linha de base 25.68 para 16.64), e 83% para o grupo 1 de 22 mg aos 6 meses (com uma média de 7.04 pontos) (Griffiths et al., 2016). Griffiths et al. (2016) observaram que houve uma taxa de remissão dos sintomas de 60% (depressão) e 52% (ansiedade), 5 semanas após a alta dose de psilocibina na primeira sessão, com taxas de 71% e 63%, respectivamente, sustentadas em seis meses.

Carhart-Harris et al. (2021) atestaram uma alteração média da linha de base (antes do tratamento, sendo 14.5 para o grupo psilocibina e 16.4 para o grupo escitalopram) na pontuação do QIDS-SR-16, na semana 6 (-8.0 ± 1.0), no grupo da psilocibina e (-6.0 ± 1.0) no grupo do escitalopram (-2.0 ; [IC] de 95%, -5.0 a 0.9 , $p = 0.17$), indicando que não houve diferença significativa entre os grupos (Carhart-Harris et al., 2021). Além disso, foi possível observar remissão dos sintomas na QIDS-SR-16 em 6 semanas no grupo psilocibina 17 (57%) e 8 (28%) para o grupo escitalopram ([IC] de 95%, 2 a 54). A linha de corte para remissão dos sintomas, na QIDS-SR-16, é de ≤ 5 , logo, 17 participantes do grupo psilocibina e 8 do grupo escitalopram estavam com ausência de sintomas depressivos.

Na escala HAM-D-17, em 6 semanas, o grupo de psilocibina, em comparação à linha de base (19.2 ± 2.3), obteve uma alteração média de -10.5 ± 1.0 , enquanto o grupo escitalopram (18.4 ± 3.4) obteve uma alteração média de -5.1 ± 1.0 (-5.3 ; [IC] de 95%, -8.2 a -2.4). A escala HAM-D-17 indica que uma pontuação de pelo menos 17 pontos, há sintomas de TDM moderado a grave, como observado no grupo escitalopram. Já no grupo psilocibina, houve a remissão total dos sintomas. No entanto, na QIDS-SR-16, em 6 semanas, ocorreu remissão em 21 pacientes (70%) no grupo psilocibina e em 14 pacientes (48%) no grupo escitalopram (22; IC 95%, -3 a 48), indicando a ausência de diferença significativa.

Ao comparar psilocibina *versus* escitalopram para ruminação e supressão do pensamento, Barba et al. (2022) verificaram que não houve diferenças significativas entre

os escores de RRS basais ($\bar{x} = 60.7$) e de 6 semanas ($\bar{x} = 60.4$) no grupo escitalopram ($p = 0.16$, $d = 0.1$), enquanto no grupo psilocibina, as diferenças entre os escores de RRS basais ($\bar{x} = 59.7$) e de 6 semanas ($\bar{x} = 52.7$) foram significativas ($p < 0.001$, $d = 0.63$). No grupo escitalopram, não foram encontradas diferenças significativas entre os escores basais ($\bar{x} = 54.6$) e de 6 semanas ($\bar{x} = 54.1$) da WBSI ($p = 0.162$, $d = 0.32$). No grupo psilocibina, as diferenças entre os escores basais ($\bar{x} = 51.7$) e de 6 semanas ($\bar{x} = 44.5$) do WBSI foram significativas ($p < 0.001$, $d = 0.87$). A redução na ruminação correlacionou-se significativamente com a redução nos sintomas depressivos em ambos os grupos, no entanto, nos participantes da psilocibina, houve um número maior (21 de 30) em comparação com o do escitalopram (14 de 29).

Barba et al. (2022) demonstraram que o escitalopram não foi responsável por reduzir, significativamente, a supressão do pensamento na semana 6. Os autores sugerem uma possível explicação para a falta de efeito do escitalopram na supressão do pensamento que pode estar relacionada à sua farmacologia que diferente em relação à psilocibina, aumentando as concentrações de serotonina sináptica de forma generalizada, em vez de atingir diretamente os 5-HT_{2A}, como a psilocibina (Barba et al., 2022).

Goodwin et al. (2022) observaram que, do início, até a semana 3, na pontuação total do MADRS, houve -12 pontos no grupo de 25 mg, -7.9 no grupo de 10 mg e -5.4 no grupo de 1 mg. A linha de base é igual a 32.5 ± 6.0 , para MADRS, e o corte de remissão é de remissão ≤ 10 nos *scores*. Clinicamente, todos os indivíduos estavam com sintomas moderados a graves de TDM. Ao comparar a dose 25 mg com a dose placebo (1 mg), é estabelecida uma significância estatística ($p < 0.001$), diferentemente da comparação entre 10 mg e 1 mg ($p = 0.18$). Logo, a dose mais alta foi responsável por reduzir, substancialmente, os sintomas depressivos, em comparação ao grupo placebo. Assim, a dose alta foi estatisticamente significativa em relação ao placebo ($p < 0.001$), enquanto a dose média não havia sido ($p = 0.18$) (Goodwin et al., 2022).

Von Rotz et al. (2022) mostraram que a psilocibina foi responsável por diminuir -13.0 pontos em comparação à linha de base (24.3 para psilocibina e 24.1 para placebo, na MADRS; 26.9 para psilocibina e 25.8 para placebo, na BDI) e foi significativamente maior do que o placebo ($p = 0.0011$; $d = 0.97$; MADRS) e -13.2 pontos ($p = 0.019$; $d = 0.67$; BDI), comparativamente ao grupo controle, 14 dias após a intervenção. Ambas as escalas possuem um corte de remissão ≤ 10 . Com a redução dos scores, é possível perceber que os indivíduos, clinicamente, passaram de sintomas moderados para leves, nos dois grupos. Após os 14 dias, a taxa de resposta resultou em 58% para MADRS

(psilocibina: 15/26 vs. placebo: 4/26; $p = 0.0034$) e para BDI em 54% (psilocibina: 14/26 vs. placebo: 3/26; $p = 0.0025$). As taxas de remissão foram relatadas em 54% dos pacientes para MADRS (psilocibina: 14/26 vs. placebo: 3/26; $p = 0.0023$) e avaliadas por BDI em 46% (psilocibina: 12/26 vs. placebo: 3/26; $p = 0.013$) (Von Rotz et al., 2022).

As diferenças médias entre os grupos duas semanas após o tratamento foram de -13.0 pontos na MADRS e -10.5 pontos na BDI. Tanto a escala de gravidade dos sintomas depressivos avaliada pelo clínico, quanto a autorrelatada, detectaram a ação da psilocibina em relação ao placebo: em 14 dias de acompanhamento, 58% (MADRS) e 54% (BDI) dos participantes na condição de psilocibina atenderam aos critérios de resposta ao tratamento, em comparação com 16% (MADRS) e 12% (BDI) dos participantes na condição de placebo. A resposta diz respeito à melhora clínica dos sintomas, mas não à remissão total deles.

Com o intuito de explorar outros desfechos acerca da psilocibina, Goodwin et al. (2023) buscaram avaliar alguns aspectos como a gravidade da depressão autorrelatada, a ansiedade e o afeto positivo e negativo. Os resultados mostraram que a dose de 25 mg foi associada a um aumento no escore de afeto positivo do PANAS (linha de base: 19.5, 25 mg; 19.5, 10 mg; 19.6, 1 mg) e uma diminuição no escore de afeto negativo (linha de base: 24.6, 25 mg; 24.7, 10 mg; 24, 1 mg) na semana 3, com diferença entre a linha de base para a semana 3 entre o grupo de 25 mg e o grupo de 1 mg (mais 5.9 pontos, 25 mg; menos 0.3 pontos, 1 mg) e a diferença entre o grupo de 10 mg e o grupo de 1 mg (-5.1 pontos, 10 mg; -3.5 pontos, 1 mg).

Na semana 3, 25 mg e 10 mg de psilocibina reduziram os escores totais de depressão no QIDS-SR-16. A diferença desde o início até a semana 3 entre o grupo de 25 mg e o grupo de 1 mg foi de -2.8 (-4.6 a -0.9), e a diferença entre o grupo de 10 mg e o grupo de 1 mg foi de -1.6 (-3.5 a 0.3). Para o GAD-7, uma medida de ansiedade, também demonstrou que a dose de 25 mg produziu melhora maior em comparação com a dose de 1 mg do que a dose de 10 mg na semana 3. A diferença na alteração desde a linha de base (linha de base: 11.6, 25 mg; 13.2, 10 mg; 12.8, 1 mg) até a semana 3 entre o grupo de 25 mg e o grupo de 1 mg foi de -5.1 (25 mg) e -3.3 (1 mg) e a diferença entre o grupo de 10 mg e o grupo de 1 mg foi de -3.8 (10 mg) e -3.3 (1 mg) (Goodwin et al., 2023).

Os achados de Raison et al. (2023) evidenciam que a psilocibina, em detrimento do placebo (niacina), mostrou-se promissora na alteração dos escores da escala MADRS (35.5, psilocibina; 35, niacina), avaliada do dia 1 até o dia 43 (diferença média, -12.3 [IC 95%, -17.5 a -7.2]; $p < 0.001$). Clinicamente, os indivíduos que receberam psilocibina

encontraram-se com sintomas leves, enquanto o grupo niacina estava com sintomas moderados. Além disso, indivíduos que receberam a psilocibina tiveram respostas sustentadas aos sintomas depressivos do que aqueles que receberam niacina (20/48 [42%] vs. 5/44 [11%]) (Raison et al., 2023). No entanto, Raison et al., (2023) também concluíram que a taxa de remissão dos sintomas depressivos sustentados foi maior com a psilocibina, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (12/48 [25%] para a psilocibina vs. 4/44 [9.1%] para a niacina ($p = 0.05$)).

Os resultados de Sloshower *et al.* (2023) apresentaram reduções médias nos escores iniciais de 22.6 pontos na depressão durante o período de 2 semanas após a psilocibina ([IC] de 95%, = 6.3-8.7) do que após o placebo ([IC] de 95%, = 4.4-5.8). No entanto, estatisticamente, não houve diferença significativa. Além disso, verificaram que os 15 participantes que completaram ambas as sessões de dosagem de psilocibina alcançaram uma resposta clinicamente significativa ($\geq 50\%$ de redução na GRID-HAMD) até o final da semana 6, com 33.3% respondendo após receber placebo, antes da psilocibina, e 66.7% respondendo somente após a dosagem de psilocibina. Pode-se observar que 20% participantes obtiveram remissão da depressão (≤ 7 no escore GRID-HAMD) após placebo, antes da psilocibina, enquanto 46.7% remiram somente após receber psilocibina.

No final da semana 6, verificou-se que 66.7% dos participantes mantiveram sua resposta clínica e 33.3% permaneceram em remissão. Na escala QIDS-SR-16, houve a diminuição dos escores ao longo do tempo ($F(3,101) = 16.5, p < 0.0001$) e foram significativamente menores após a administração de psilocibina em comparação com o pós-placebo ($F(1,101) = 43.3, p < 0.0001$), mas nenhuma interação significativa do medicamento por tempo ($F(3,101) = 1.3, p = 0.29$) até a semana 6 foi observada.

Os desfechos encontrados por Skosnik et al. (2023), após uma única dose de psilocibina, mas não após placebo, evidenciaram que a potência do eletroencefalograma (EEG) dobrou em amplitude em 2 semanas. Além disso, melhorias nos sintomas de depressão 2 semanas após a psilocibina foram correlacionadas com aumentos no poder theta. Os autores examinaram uma correlação negativa (ρ de Spearman = $-0.57, p < 0.03$) entre a mudança nos escores de depressão, a partir da GRID HAM-D-17, e a mudança no poder theta de 1 dia a 2 semanas após a psilocibina, de modo que as diminuições nos escores de depressão foram correlacionadas com aumentos no poder do EEG. Por exemplo, um aumento geral no poder theta evocado auditivo em um EEG sugere uma resposta cerebral intensificada ou mais sincronizada a estímulos sonoros, ou

seja, indica que há uma maior atividade elétrica em resposta a sons. É importante ressaltar que o aumento da potência foi observado apenas 2 semanas após a psilocibina (e não 24h depois) (Skosnik et al., 2023).

Discussão

Para a discussão, cabe destacar que muitas das limitações são apontadas pelos próprios artigos, o que confere a estes um aspecto ético e científico de qualidade, ao possibilitar, a posteriori, a replicabilidade de forma mais robusta e com menor risco de vieses. Nesse sentido, destacam-se o tamanho da amostra e a heterogeneidade, os desenhos dos estudos, o *blinding*, o placebo ativo e as dosagens, a análise longínqua dos efeitos prolongados da psilocibina, a dificuldade de atribuir eficácia *versus* eficiência, a padronização nas medidas de análise, além da indissociação entre a psilocibina e o tratamento psicológico. Além disso, diferentes estudos apontam por questões ética, políticas e regulamentares que possam impedir os futuros estudos.

Adicionalmente, a pouca presença de estudos de neuroimagem, que possibilitam uma visualização mais robusta dos efeitos da psilocibina e a avaliação de segurança e os efeitos adversos (EAs) são algumas facetas que devem ser analisadas.

A Psilocibina, um agonista do receptor 5-HT_{2A}, largamente estudado, não apenas para o Transtorno Depressivo Maior (TDM), como também para adições (Bogenschutz, 2015) e Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) (Moreno, 2006), mostrou-se como um novo tratamento promissor para depressão, diferentemente do tratamento convencional, os psicofármacos da classe Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs).

Os estudos sugerem que, em até 14 dias, o grupo da psilocibina, em comparação ao placebo, preenche critérios para diminuição do score antidepressivo em relação à linha de base (Sloshower et al., 2023; Skosnik et al., 2023; Von Rotz et al., 2022), enquanto outros sugerem uma diminuição a partir da semana 3 (Goodwin et al., 2022), semana 5 (Griffiths et al., 2016), semana 6 (Barba et al., 2022; Carhart-Harris et al., 2021; Raison et al., 2023) e semana 7 (Ross et al., 2016).

Embora os resultados sejam promissores acerca da psilocibina em relação ao grupo placebo, é necessário que os ensaios clínicos padronizem o tempo para aferir as medidas de desfechos primários, visto que há uma discrepância entre o início do potencial terapêutico da psilocibina, em 2 semanas, como apontam Von Rotz et al. (2022), Sloshower et al. (2023) e Skosnik et al. (2023) e a semana 7, demonstrada por Ross et al. (2016).

Tamanho e heterogeneidade amostral

No que diz respeito às limitações quanto à amostra dos estudos, tem-se que o número da amostra é, em geral, muito pequeno para aferir efeitos que possam sustentar, de forma significativa, a eficácia da psilocibina *versus* o placebo e que impossibilite a extrapolação dos resultados (Brito, 2016; Mourão Júnior, 2009). Os estudos variam de 19 participantes (Sloshower et al., 2023; Skosnik et al., 2023) até 233 (Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023). Um aspecto positivo acerca do estudo de Goodwin et al. (2023; 2022) é que, muito embora não tenha havido uma padronização entre os grupos, ou seja, apenas um grupo controle e outro grupo de tratamento, os autores se debruçaram sobre a possibilidade de conferir uma dose média (10 mg) e outra dose considerada, na literatura, como dose padrão (terapêutica), 25 mg, comparando ambas as quantidades com o placebo (1 mg). Ainda, é o estudo, atualmente, com o maior número amostral.

É fundamental frisar sobre a maioria das amostras ser preenchida por participantes femininos (Barba et al., 2022; Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Griffiths et al., 2016; Raison et al., 2023; Ross et al., 2016; Sloshower et al., 2023; Skosnik et al., 2023; Von Rotz et al., 2022). A variação de gênero presente nos estudos deve ser considerada, visto que estes serão replicados e os aspectos biológicos, sociais, culturais, psicológicos entre ambos os gêneros são fatores que podem impactar no resultado do estudo, ainda mais se tratando de uma alteração multifatorial, como o TDM. Apesar de alguns autores considerarem uma limitação o fato de os estudos terem uma amostra predominantemente feminina, esse é o público mais afetado pelo transtorno (Arias et al., 2021).

Nesse mesmo viés, as condições étnico-raciais dos ensaios nos mostram que, assim como a predominância do gênero feminino, há, por sua vez, quase um total de presença de indivíduos brancos nas amostras, chegando a cerca de 95% (Ross et al., 2016; Griffiths et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2021; Barba et al., 2022; Goodwin et al., 2022; Von Rotz et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Raison et al., 2023; Sloshower et al., 2023; Skosnik et al., 2023).

Com base no argumento acerca da etiologia multifacetada da depressão, a representatividade de indivíduos de origens étnico-raciais distintas é primordial para que os estudos possam versar acerca de outras variáveis, a exemplo de fatores sociais, históricos, econômicos que são aspectos diretamente relacionados à subjetividade dos participantes, que serão postas no decorrer da intervenção (Bailey et al., 2019). Portanto,

produzir uma amostra mais heterogênea possibilita um menor viés de favorecimento a uma determinada população e um entendimento mais detalhado e contextualizado acerca dos aspectos fenomenológicos e subjetivos dos grupos apresentados.

Desenho, blinding, placebo ativo e dosagens

Quanto ao cegamento, o aspecto positivo acerca dele é o fato de que a cooperação de indivíduos que conduziram os ensaios clínicos contribuiu para a possibilidade de haver o *triple-blind*, ou seja, o cegamento foi por parte dos analistas, pesquisadores e dos participantes. O cegamento é crucial para garantir que o viés seja reduzido, a exemplo das expectativas, para o controle do placebo, confiança e objetividade dos resultados (Vasconcelos, 2016).

Sobre o placebo, alguns estudos fizeram uso de 1 mg de psilocibina como placebo, pois, na literatura, a dose é bem definida como não significativa (Griffiths et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2021; Barba et al., 2022; Von Rotz et al., 2022; Goodwin et al., 2022; Goodwin et al., 2023), enquanto a niacina e a celulose microcristalina foram usadas por outros (Ross et al., 2016; Raison et al., 2023; Skosnik et al., 2023; Slosower et al., 2023). Como mencionado nos resultados, a niacina é capaz de causar sensação de calor e vermelhidão devido à dilatação dos vasos sanguíneos. A celulose microcristalina não é responsável por qualquer alteração fisiológica. Em ambos os casos, o paciente lida com as expectativas, o que pode influenciar nos resultados dos estudos.

A falta de um placebo ativo é recorrente em todos os ensaios clínicos analisados aqui, com exceção o de Carhart-Harris et al. (2021), que comparou a psilocibina e o escitalopram, este utilizado para o tratamento de depressão. O marco realizado por Carhart-Harris et al. (2021) perdura até o momento presente, sendo o único ensaio clínico com um comparador ativo. Dessa forma, nota-se que há lacuna de evidências científicas sobre a comparação do tratamento *versus* um comparador ativo. É válido ressaltar que o estudo de Carhart-Harris et al. (2021) é o único, em comparação com os outros nove aqui analisados, que utilizou duas doses de psilocibina e, portanto, mais ensaios são necessários para avaliar *double-dose* de psilocibina.

Análise prolongada dos efeitos

A análise prolongada em indivíduos que foram tratados com psilocibina como tratamento, nos estudos presentes nesta revisão, variou de 2 semanas (Von Rotz et al.,

2022) a 39 semanas (Griffiths et al., 2016). O tempo usado por Griffiths et al. (2016) permite uma maior confiabilidade acerca do efeito sustentado e duradouro da psilocibina. É importante mencionar que, na literatura, há um estudo de Gukasyan et al. (2022), de *follow-up* (ou acompanhamento), por 12 meses, de indivíduos com transtorno depressivo maior, que foram tratados com psilocibina.

O ensaio clínico randomizado, controlado por lista de espera, sem placebo, com 27 pacientes, mostrou uma redução de $\geq 50\%$ no GRID-HAMD em comparação à pontuação da linha de base e remissão de 75% e 58%, respectivamente, em 12 meses (Gukasyan et al., 2022). A escassez da avaliação duradoura do efeito sustentado da psilocibina e dos possíveis riscos, como mencionado, pode criar conflitos em relação a diversas variáveis que não são possíveis, a priori, de serem isoladas, a exemplo do suporte psicológico atribuído durante a Psicoterapia-Assistida por Psilocibina (PAP), o percurso da depressão e a expectativa do sujeito.

Eficácia versus efetividade

O funcionamento da Psicoterapia-Assistida por Psilocibina (PAP) é dado a partir da sujeição do participante a condições ideais. Entre elas, destaca-se um ambiente relaxado, com música-ambiente presente (ver Shukuroglou et al. (2023)) para conferir como a música altera a emoção e contribui para a conectividade funcional após a terapia com psilocibina para depressão) e sem muitos estímulos, o que é chamado de *setting*, como mencionado anteriormente.

Logo, essas condições são definidas, em um ensaio clínico, como eficiência, visto que, como defende Marley (2000), esta é uma extensão em que o medicamento atinge o efeito pretendido no ambiente usual e controlado. Nesse sentido, a eficácia diz respeito ao fato de um tratamento funcionar na vida real, em circunstâncias não ideais, diferentes das circunstâncias oferecidas pelos ensaios clínicos (Marley, 2000).

Psilocibina versus suporte psicológico

Os ensaios clínicos mesclam o tratamento da psilocibina com o suporte psicológico durante todo o processo de intervenção (Ross et al., 2016; Griffiths et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2021; Barba et al., 2022; Goodwin et al., 2022; Von Rotz et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Raison et al., 2023; Sloshower et al., 2023; Skosnik et al., 2023). A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) e a Terapia de Aceitação e

Compromisso (ACT) são as terapias utilizadas pelos pesquisadores nos estudos. A primeira é tratamento de primeira linha para depressão e é amplamente estudada como substituta de medicamentos para depressão leve a moderada (Agostinho et al., 2019; Beck, 2013; Cardoso, 2017).

A atribuição da melhoria significativa dos sintomas depressivos, medidos através das escalas, pode-se confundir com o processo terapêutico ao qual os participantes aderiram aos participantes e, conseqüentemente, uma extrapolação no efeito atribuído, restritamente, à psilocibina. No entanto, como defende Prouzeau et al. (2022), parece ser antiético submeter o indivíduo, que está psicologicamente vulnerável, à psilocibina, sem uma preparação prévia e adequada para a experiência.

É válido ressaltar que fatores como resposta ao placebo, regressão à média e remissão espontânea são contribuintes para a melhoria da depressão sem tratamento (Lacroix et al., 2024). No estudo de Carhart-Harris et al. (2021), uma das conclusões que explica o fato de a psilocibina em comparação ao escitalopram não ter tido diferença estatisticamente significativa é a atribuição à psicoterapia, dada aos participantes durante todo o processo de tratamento, que se funde à intervenção farmacológica.

Padronização nas medidas (escalas de depressão)

Diferentes escalas foram utilizadas como instrumento de mensuração da depressão. Griffiths et al. (2016), Carhart-Harris et al. (2021) e Sloshower et al. (2023) utilizaram a GRID-HAMD-17 para medir a linha de base e o pós-intervenção, em um período entre 5 e 6 semanas. Os resultados foram similares: redução de 50% em relação à linha de base e -10.5 pontos (Carhart-Harris et al., 2021). Ross et al. (2016) e Von Rotz et al. (2022) aplicaram a escala BDI e obtiveram como resultado, em um período de análise de 7-26 semanas *versus* 2 semanas, respectivamente, uma redução de 80% em relação à linha de base (Rosse et al., 2016) e -13.2 pontos (Von Rotz et al., 2022).

Goodwin et al. (2022), Von Rotz et al. (2022) e Raison et al. (2023) utilizaram a escala MADRS, em um período, respectivamente, de 3, 2 e 6 semanas. Logo, obtiveram uma diminuição de -12, -13 e -12.3 pontos em relação à linha de base. A escala QIDS-SR-16 foi unicamente usada por Carhart-Harris et al. (2021) e Sloshower et al. (2023) e, como resultado, em 6 semanas, Carhart-Harris et al. (2021) observaram uma diminuição de 8 pontos. Em relação ao segundo estudo, em comparação com o pós-placebo, não observou nenhuma interação significativa.

É importante ressaltar a necessidade de buscar a padronização entre as escalas, pois são instrumentos para mensurar os escores de depressão antes e depois da intervenção. Embora os resultados sejam semelhantes, há discrepâncias em relação ao tempo e aos escores. Dessa forma, em um mesmo estudo seria possível a administração de duas escalas a fim de comparações posteriores com a literatura.

Estudos com neuroimagem

Dos 10 artigos, apenas um foi responsável por visualizar, a partir da neuroimagem, a integração cerebral dos indivíduos que passaram pelo tratamento da psilocibina (Skosnik et al., 2023). Os autores buscaram visualizar uma correlação entre a diminuição dos sintomas depressivos e o aumento na potência do eletroencefalograma (EEG).

Outros estudos na literatura, a partir da ressonância funcional magnética (fmRI), demonstraram que redes funcionais de ordem superior ricas em receptores 5-HT_{2A}, tornaram-se mais funcionalmente interconectadas e flexíveis após o tratamento com a psilocibina em pacientes depressivos (Daws et al., 2022). Outros estudos debruçam-se de análises de neuroimagem, mas em um público-alvo de indivíduos com dependência a álcool e em indivíduos saudáveis (Pagni et al., 2024; Stoliker et al., 2024).

Efeitos adversos (eas), avaliação de segurança e ética

Como parte dos efeitos adversos (EAs), os ensaios clínicos mostraram prevalência de dor de cabeça, náuseas, tontura e fadiga, como EAs leves. Como EAs graves, foram constatados ideação suicida e autolesão intencional. Como avaliação de segurança, os estudos verificaram, predominantemente, medidas cardiovasculares, pressão arterial (PA) sistólica e diastólica e a frequência cardíaca (FC).

Observar os efeitos adversos é importante para, como citado anteriormente, garantir aos participantes a máxima explicação acerca do tratamento e a avaliação de segurança permite mapear as alterações que o tratamento está realizando, a fim de intervir em possíveis complicações. O princípio ético por trás do tratamento, em geral, com psicodélicos e, em particular, com a psilocibina, é a necessidade de informar, de forma máxima e explícita, sobre os possíveis riscos e benefícios acerca da intervenção. É uma tarefa que, em termos de delineamento metodológico, pode influenciar o tratamento em decorrência das expectativas do sujeito submetido ao experimento. Há uma extensa

cobertura midiática acerca da positiva eficácia dos psicodélicos, o que pode criar um viés e influenciar os participantes (Hovmand et al., 2023).

Este estudo permite visualizar um panorama geral acerca do andamento das pesquisas clínicas com a Psilocibina e possibilita trazer à luz um novo debate sobre tratamentos alternativos para o Transtorno Depressivo Maior, como a Psicoterapia Assistida por Psilocibina. Além disso, o presente estudo buscou demonstrar evidências e limitações a respeito do uso do psicoplastógeno, a psilocibina. Os resultados reunidos neste estudo reforçam o potencial da psilocibina como alternativa terapêutica promissora para o TDM, embora sejam necessárias evidências adicionais para consolidar sua aplicação clínica segura e eficaz.

Embora os achados apresentados neste estudo se concentrem em dados oriundos da América do Norte e da Europa, é fundamental situar a discussão à luz da realidade clínica latino-americana. Na região, a psicologia clínica opera em um contexto marcado por desigualdades socioeconômicas e limitações estruturais (Oliveira & Pereira, 2024). Ardila (2017) identifica desafios persistentes, como a falta de reconhecimento legal pleno da profissão, a carência de laboratórios adequados, a insuficiente preparação científica para determinadas funções, a escassez de fundos para pesquisa e a comunicação restrita entre profissionais e instituições, tanto internamente quanto com a comunidade internacional. Esses fatores influenciam diretamente a prática clínica, que frequentemente se adapta de maneira contextual para lidar com o acesso desigual à saúde mental, seja no âmbito psicoterápico, seja no farmacológico.

Nesse cenário, a viabilidade de estudos clínicos com substâncias psicodélicas, como a psilocibina, encontra barreiras ainda mais significativas. Além das dificuldades estruturais e financeiras, há entraves regulatórios expressivos. No Brasil, a psilocibina integra a lista F2 de substâncias psicotrópicas proibidas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e, nos Estados Unidos, está inserida na Lista 1 da *Controlled Substances Act* (CSA), classificada como sem uso médico aceito (Nutt & Carhart-Harris, 2021). Essas restrições legais impactam não apenas a execução, mas também o financiamento e a aprovação ética de pesquisas. Assim, a combinação entre a realidade clínica latino-americana e as restrições legais dificulta a produção de evidências locais sobre o uso terapêutico da psilocibina.

A integração da Psicoterapia Assistida por Psilocibina (PAP) no sistema de saúde exige estruturas regulatórias novas, treinamentos profissionais, protocolos bem estabelecidos e, conseqüentemente, financiamento para a sua instauração. Embora os

obstáculos metodológicos, como amostras pequenas, dificuldade com cegamento e os efeitos psicoativos evidentes, o continuamento é preciso para o desenvolvimento de protocolos éticos, regulamentação, segurança e verificação de eficácia e eficiência (Dorval et al., 2025; Scala et al., 2024).

Referências

- Abreu, P. R., & Santos, C. E. (2008). Behavioral models of depression: A critique of the emphasis on positive reinforcement. *International Journal of Behavioral Consultation and Therapy*, 4(2), 130-145. <https://doi.org/10.1037/H0100838>
- Agostinho, T. F., Donadon, M. F., & Bullamah, S. K. (2019). Terapia cognitivo-comportamental e depressão: intervenções no ciclo de manutenção. *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas*, 15(1), 59-65. <https://doi.org/10.5935/1808-5687.20190009>
- Alves, K. I., & Bonvicini, C. R. (2022). The role of behavioral activation in the management of depressive symptoms. *Research, Society and Development*, 11(1), e15311123711. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i1.23711>
- American Psychiatric Association. (2022). Depressive disorders. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). https://psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.books.9780890425787.x04_Depressive_Disorders
- Ardila, R. (1971). Professional problems of psychology in Latin America. *Revista Interamericana de Psicología/Interamerican Journal of Psychology*, 5(1 & 2), 1-2. <https://doi.org/10.30849/rip/ijp.v5i1%20&%202.608>
- Arias-de la Torre, J., Vilagut, G., Ronaldson, A., Serrano-Blanco, A., Martín, V., Peters, M., Valderas, J. M., Dregan, A., & Alonso, J. (2021). Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study. *The Lancet Public Health*, 6(10), e729-e738. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00047-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00047-5)
- Bailey, R. K., Mokonogho, J., & Kumar, A. (2019). Racial and ethnic differences in depression: current perspectives. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 603-609. <https://doi.org/10.2147/NDT.S128584>
- Barba, T., Buehler, S., Kettner, H., Radu, C., Cunha, B. G., Nutt, D. J., Erritzoe, D., Roseman, L., & Carhart-Harris, R. (2022). Effects of psilocybin versus escitalopram on rumination and thought suppression in depression. *BJPsych Open*, 8(5), e163. <https://doi.org/10.1192/BJO.2022.565>
- Beck, J. S. (2013). *Terapia Cognitiva-Comportamental: teoria e prática*. Artmed. 413 p.
- Bockting, C. L. H., ten Doesschate, M. C., Spijker, J., Spinhoven, P., Koeter, M. W. J., & Schene, A. H. (2008). Continuation and Maintenance Use of Antidepressants

- in Recurrent Depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 77(1), 17-26. <https://doi.org/10.1159/000110056>
- Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Revista de Psicofarmacologia*, 29(3), 289-299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- Brito, C. J., da Silva Grigoletto, M. E., de Toledo Nóbrega, O., & Córdova, C. (2016). Dimensionamento de amostras e o mito dos números mágicos: ponto de vista. *Revista Andaluza de Medicina Del Deporte*, 9(1), 29-31. <https://doi.org/10.1016/J.RAMD.2015.02.007>
- C. E. Vasconcelos, B. (2016). O cegamento na pesquisa científica. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*, 16(1), 5-5. http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102016000100001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
- Cardoso, L. R. D. (2017). Psicoterapias comportamentais no tratamento da depressão. *Psicologia Argumento*, 29(67). <https://periodicos.pucpr.br/psicologiaargumento/article/view/20359>
- Carek, P. J., Laibstain, S. E., & Carek, S. M. (2011). Exercise for the Treatment of Depression and Anxiety. *Revista Internacional de Psiquiatria em Medicina*, 41(1), 15-28. <https://doi.org/10.2190/PM.41.1.C>
- Carhart-Harris, R. L., & Goodwin, G. M. (2017). The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2105–2113. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.84>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. v., & Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399-408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402-1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>

- Castro Santos, H., & Gama Marques, J. (2021). What is the clinical evidence on psilocybin for the treatment of psychiatric disorders? A systematic review. *Porto Biomedical Journal*, 6(1), e128. <https://doi.org/10.1097/J.PBJ.0000000000000128>
- Chisamore, N., Johnson, D., Chen, M. J. Q., Offman, H., Chen-Li, D., Kaczmarek, E. S., Doyle, Z., McIntyre, R. S., & Rosenblat, J. D. (2024). Protocols and practices in psilocybin assisted psychotherapy for depression: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 176, 77-84. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2024.05.051>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481-489. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2020.3285>
- Daws, R. E., Timmermann, C., Giribaldi, B., Sexton, J. D., Wall, M. B., Erritzoe, D., Roseman, L., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2022). Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nature Medicine*, 28(4), 844-851. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01744-z>
- Dorval, M., Chang, S. L., Farzin, H., Nguyen, O., Stephan, J. F., Tapp, D., Deschamps, P., Joly, Y., Moureaux, F., Foxman, R., Masse-Grenier, M., & Fallu, J. S. (2025). Roadmap for Equitable Access and Responsible Use of Psilocybin-Assisted Psychotherapy in Palliative Care. *Palliative Medicine Reports*, 6(1), 153-160. <https://doi.org/10.1089/PMR.2024.0108>
- Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science*, 338(6103), 68-72. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1222939>
- Dunn, A. L., Trivedi, M. H., Kampert, J. B., Clark, C. G., & Chambliss, H. O. (2005). Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *American Journal of Preventive Medicine*, 28(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/J.AMEPRE.2004.09.003>
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., & Fawcett, J. (2010). Antidepressant Drug Effects and Depression Severity. *JAMA*, 303(1), 47. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1943>
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Bruschi, D., Burke, L., Campbell-Coker, K.,

- Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., ... Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637-1648. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206443>
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Atli, M., Bennett, J. C., Croal, M., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Feifel, D., Hellerstein, D. J., Husain, M. I., Kelly, J. R., Lennard-Jones, M. R., Licht, R. W., Marwood, L., Mistry, S., Páleníček, T., Redjep, O., Repantis, D., ... Malievskaia, E. (2023). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 327, 120-127. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2023.01.108>
- Grieco, S. F., Castrén, E., Knudsen, G. M., Kwan, A. C., Olson, D. E., Zuo, Y., Holmes, T. C., & Xu, X. (2022). Psychedelics and Neural Plasticity: Therapeutic Implications. *Journal of Neuroscience*, 42(45), 8439-8449. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1121-22.2022>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Grimm, O., Kraehenmann, R., Preller, K. H., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2018). Psilocybin modulates functional connectivity of the amygdala during emotional face discrimination. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 691-700. <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2018.03.016>
- Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 36(2), 151. <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>
- Hartogsohn, I. (2017). Constructing drug effects: A history of set and setting. *Drug Science, Policy and Law*, 3, 205032451668332. <https://doi.org/10.1177/2050324516683325>

- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., Welch, V. A. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., & Kobel, H. (1958). Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe mexicana* Heim. *Experientia*, 14(3), 107-109. <https://doi.org/10.1007/bf02159243>
- Hovmand, O. R., Poulsen, E. D., Arnfred, S., & Storebø, O. J. (2023). Risk of bias in randomized clinical trials on psychedelic medicine: A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 37(7), 649-659. <https://doi.org/10.1177/02698811231180276>
- Ijaz, S., Davies, P., Williams, C. J., Kessler, D., Lewis, G., & Wiles, N. (2018). Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010558.pub2>
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32279-7)
- Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 14(3), 734-740. <https://doi.org/10.1007/S13311-017-0542-Y>
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLOS Medicine*, 5(2), e45. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0050045>
- Kostic, V., & Agrela Rodrigues, F. de A. (2023). Neurotransmissores Relacionados A Doenças E Transtornos Mentais. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(5), 2872-2885. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i5.7924

- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men?. *The lancet. Psychiatry*, 4(2), 146-158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Lacroix, E., Fatur, K., Hay, P., Touyz, S., & Keshen, A. (2024). Psychedelics and the treatment of eating disorders: considerations for future research and practice. *Journal of Eating Disorders*, 12(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/S40337-024-01125-6>
- Lafer, B., & Filho, H. P. V. (1999). Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21(suppl 1), 12-17. <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500004>
- Linartevichi, V. F., Froza, M. G., Cury, R. de M., & Nascimento, F. P. do. (2021). Potencial uso da psilocibina no tratamento da depressão: uma revisão/Potential use of psilocybin in the depression treatment: a review. *Brazilian Journal of Development*, 7(3), 32270-32288. <https://doi.org/10.34117/BJDV7N3-783>
- Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Valentine, H., Grant, J., Ali, A., Ngwa, W., & Gordon, L. (2021). The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(10). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26102948>
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. v., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*, 23(11), 3170-3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Mocaiber, I., Oliveira, L. de, Pereira, M. G., Machado-Pinheiro, W., Ventura, P. R., Figueira, I. V., & Volchan, E. (2008). Neurobiologia da regulação emocional: implicações para a terapia cognitivo-comportamental. *Psicologia Em Estudo*, 13(3), 531-538. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-73722008000300014>
- Marley, J. E. (2000). Efficacy, effectiveness, efficiency. *Australian Prescriber*, 23, 114-115.
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 18864. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1110>

- Moreno, R. A., Moreno e Marcia Brito, D. H., & de Macedo Soares, M. B. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 21(SUPPL. 1), 24-40. <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>
- Mourão Júnior, C. A. (2009). Questões em bioestatística: o tamanho da amostra. *Rev. Interdisciplin. Estud. Exp. Anim. Hum. (Impr.)*, 26-28.
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355. <https://doi.org/10.1124/PR.115.011478>
- Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2021). The Current Status of Psychedelics in Psychiatry. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 121-122. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2020.2171>
- Oliveira, T. de S., & Pereira, A. M. M. (2024). Expressões das desigualdades no acesso aos serviços de saúde na América Latina: uma revisão de escopo. *Ciência & Saúde Coletiva*, 29, e04932024. <https://doi.org/10.1590/1413-81232024297.04932024>
- Organização Mundial de Saúde. (1993). Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. *Artmed*.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N71>
- Pagni, B. A., Petridis, P. D., Podrebarac, S. K., Grinband, J., Claus, E. D., & Bogenschutz, M. P. (2024). Psilocybin-induced changes in neural reactivity to alcohol and emotional cues in patients with alcohol use disorder: an fMRI pilot study. *Scientific Reports*, 14(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52967-8>
- Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., & Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology*, 7(4), 357-364. <https://doi.org/10.1080/1355621021000005937>
- Petri, G., Expert, P., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P. J., & Vaccarino, F. (2014). Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(101). <https://doi.org/10.1098/RSIF.2014.0873>
- Patel, P. (2021). Efficacy, Effectiveness, and Efficiency. *National Journal of Community Medicine*, 12(02), 33-39. <https://njcmindia.com/index.php/file/article/view/290>

- Pepe, M., Hesami, M., de la Cerda, K. A., Perreault, M. L., Hsiang, T., & Jones, A. M. P. (2023). A journey with psychedelic mushrooms: From historical relevance to biology, cultivation, medicinal uses, biotechnology, and beyond. *Biotechnology Advances*, *69*, 108247. <https://doi.org/10.1016/J.BIOTECHADV.2023.108247>
- Prouzeau, D., Conejero, I., Voyvodic, P. L., Becamel, C., Abbar, M., & Lopez-Castroman, J. (2022). Psilocybin Efficacy and Mechanisms of Action in Major Depressive Disorder: a Review. *Current Psychiatry Reports*, *24*(10), 573-581. <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01361-0>
- Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R. P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S. M., Hu, X., O'Donnell, K. C., Kelmendi, B., Slosower, J., Penn, A. D., Bradley, E., Kelly, D. F., ... Griffiths, R. R. (2023). Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *330*(9), 843-853. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2023.14530>
- Rodríguez Arce, J. M., & Winkelman, M. J. (2021). Psychedelics, Sociality, and Human Evolution. *Frontiers in Psychology*, *12*, 729425. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.729425>
- Rosenblat, J. D., Meshkat, S., Doyle, Z., Kaczmarek, E., Brudner, R. M., Kratiuk, K., Mansur, R. B., Schulz-Quach, C., Sethi, R., Abate, A., Ali, S., Bawks, J., Blainey, M. G., Brietzke, E., Cronin, V., Danilewitz, J., Dhawan, S., di Fonzo, A., di Fonzo, M., ... McIntyre, R. S. (2024). Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med*, *5*(3), 190-200.e5. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.005>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, *30*(12), 1165-1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Rucker, J. J. H., Iliff, J., & Nutt, D. J. (2018). Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*, *142*, 200-218. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2017.12.040>

- Santos, H. da C., & Medeiros, C. I. S. (2021). The rebirth of psychedelic therapy: An integrative literature review. *Research, Society and Development*, 10(9), e48510918122-e48510918122. <https://doi.org/10.33448/RSD-V10I9.18122>
- Santos, R. D. (2005). Farmacologia da niacina ou ácido nicotínico. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 85, 17-19. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005002400005>
- Scala, M., Fabbri, C., Fusar-Poli, P., di Lorenzo, G., Ferrara, M., Amerio, A., Fusar-Poli, L., Pichiecchio, A., Asteggiano, C., Menchetti, M., de Ronchi, D., Fanelli, G., & Serretti, A. (2024). *The revival of psilocybin between scientific excitement, evidence of efficacy, and real-world challenges*. *CNS Spectrums*, 29(6), 570-584. <https://doi.org/10.1017/S1092852924002268>
- Shao, L.-X., Liao, C., Davoudian, P. A., Savalia, N. K., Jiang, Q., Wojtasiewicz, C., Tan, D., Nothnagel, J. D., Liu, R.-J., Woodburn, S. C., Bilash, O. M., Kim, H., Che, A., & Kwan, A. C. (2024). Pyramidal cell types and 5-HT_{2A} receptors are essential for psilocybin's lasting drug action. *BioRxiv*, 2024.11.02.621692. <https://doi.org/10.1101/2024.11.02.621692>
- Shiwa, S. R., Costa, L. O. P., Moser, A. D. de L., Aguiar, I. de C., & Oliveira, L. V. F. de. (2011). PEDro: a base de dados de evidências em fisioterapia. *Fisioterapia Em Movimento*, 24(3), 523-533. <https://doi.org/10.1590/S0103-51502011000300017>
- Shukuroglou, M., Roseman, L., Wall, M., Nutt, D., Kaelen, M., & Carhart-Harris, R. (2023). Changes in music-evoked emotion and ventral striatal functional connectivity after psilocybin therapy for depression. *Journal of Psychopharmacology*, 37(1), 70-79. <https://doi.org/10.1177/02698811221125354>
- Silva, J. G., Costa, S. R., & Silva, D. P. (2021). Uso da psilocibina como ferramenta psicoterapêutica no tratamento da depressão: uma revisão. *Scire Salutis*. <https://doi.org/10.6008/cbpc2236-9600.2022.001.0035>
- Skosnik, P. D., Slosower, J., Safi-Aghdam, H., Pathania, S., Syed, S., Pittman, B., & D'Souza, D. C. (2023). Sub-acute effects of psilocybin on EEG correlates of neural plasticity in major depression: Relationship to symptoms. *Journal of Psychopharmacology*, 37(7), 687-697. <https://doi.org/10.1177/02698811231179800>
- Slosower, J., Skosnik, P. D., Safi-Aghdam, H., Pathania, S., Syed, S., Pittman, B., & D'Souza, D. C. (2023). Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *Journal of*

psychopharmacology (Oxford, England), 37(7), 698-706.

<https://doi.org/10.1177/02698811231154852>

Strumila, R., Nobile, B., Korsakova, L., Lengvenyte, A., Olie, E., Lopez-Castroman, J., Guillaume, S., & Courtet, P. (2021). Psilocybin, a Naturally Occurring Indoleamine Compound, Could Be Useful to Prevent Suicidal Behaviors. *Pharmaceuticals*, 14(12), 1213. <https://doi.org/10.3390/PH14121213>

Stoliker, D., Novelli, L., Vollenweider, F. X., Egan, G. F., Preller, K. H., & Razi, A. (2024). Neural Mechanisms of Resting-State Networks and the Amygdala Underlying the Cognitive and Emotional Effects of Psilocybin. *Biological Psychiatry*, 96(1), 57-66. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2024.01.002>

ten Doesschate, M. C., Bockting, C. L. H., & Schene, A. H. (2009). Adherence to continuation and maintenance antidepressant use in recurrent depression. *Journal of Affective Disorders*, 115(1-2), 167-170. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.011>

Tolentino, J. C., & Schmidt, S. L. (2018). DSM-5 Criteria and Depression Severity: Implications for Clinical Practice. *Frontiers in psychiatry*, 9, 450. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00450>

Verhoeven, J. E., Han, L. K. M., Lever-van Milligen, B. A., Hu, M. X., Révész, D., Hoogendoorn, A. W., Batelaan, N. M., van Schaik, D. J. F., van Balkom, A. J. L. M., van Oppen, P., & Penninx, B. W. J. H. (2023). Antidepressants or running therapy: Comparing effects on mental and physical health in patients with depression and anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*, 329, 19-29. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2023.02.064>

Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651. <https://doi.org/10.1038/nrn2884>

von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoranszky, K., Seifritz, E., Nowak, A., Nowak, P., Jäncke, L., Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2023). Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101809>

World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates.



- Ziff, S., Stern, B., Lewis, G., Majeed, M., & Gorantla, V. R. (2022). Analysis of Psilocybin-Assisted Therapy in Medicine: A Narrative Review. *Cureus, 14*(2), e21944. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.21944>
- Zhang, A., Borhneimer, L. A., Weaver, A., Franklin, C., Hai, A. H., Guz, S., & Shen, L. (2019). Cognitive behavioral therapy for primary care depression and anxiety: a secondary meta-analytic review using robust variance estimation in meta-regression. *Journal of Behavioral Medicine, 42*(6), 1117-1141. <https://doi.org/10.1007/s10865-019-00046-z>

Received: 2025-01-30
Accepted: 2025-08-19