

# PSILOCIBINA E SUA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

*Psilocybin and its perspective in the treatment of major depressive disorder: an integrative review*

Joyce Caroline Gomes da Costa<sup>1</sup>; Elizabeth Regina de Castro Borba<sup>1</sup>; Crisálida Machado Vilanova<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Maranhão, Brasil.

## Resumo

**Introdução:** Introdução: Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um quadro profundo de perda de bem-estar e saúde mental de muitos indivíduos ao redor do mundo, e o Brasil ocupa a segunda posição em maior número de pessoas depressivas da América. Entretanto, o tratamento de TDM é um desafio para a medicina, pois é longo e as drogas utilizadas têm efeitos adversos elevados e custos altos. De forma a contornar essa problemática, as discussões sobre a potencialidade da psilocibina, substância alucinógena extraída de cogumelos do gênero *Psilocybe*, no tratamento de TDM têm ressurgido. **Objetivo:** Este estudo se propôs a avaliar a potencialidade da psilocibina no tratamento de TDM. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura com documentos publicados entre 2012-2022 nas bases PubMed, Web of Science, CAPES e Scielo. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 29 trabalhos que serviram de base para a discussão das atividades farmacológicas, dos usos terapêuticos, dos efeitos adversos, da toxicidade e do mecanismo de ação da psilocibina quando aplicada para tratamento de TDM. **Resultados:** A psilocibina melhorou a qualidade de vida dos pacientes a curto e longo prazo, com diminuição dos sintomas depressivos a partir de primeira semana, com doses variando de 0,3 a 30 mg/kg. A eficácia terapêutica da psilocibina mostrou-se mais persistente em comparação com psicodélicos usualmente empregados e sem efeitos danosos por uso prolongado. **Conclusão:** A psilocibina mostrou-se um agente promissor para tratamento da depressão. Entretanto, é imprescindível a condução de estudos mais robustos quanto à análise de possíveis interações medicamentosas.

**Palavras chave:** Psilocibina; Depressão; Alucinógeno.

## Abstract

**Introduction:** Major Depressive Disorder (MDD) is a profound picture of loss of well-being and mental health of many individuals around the world, where Brazil ranks second in the highest number of depressed people in America. However, the treatment of MDD is a challenge for medicine, as it is long and the drugs used have high adverse effects and high costs. In order to get around this problem, discussions about the potential of psilocybin, a hallucinogenic substance extracted from mushrooms of the genus *Psilocybe*, in the treatment of TDM have resurfaced. **Objective:** This study aimed to evaluate the potential of psilocybin in the treatment of MDD. **Methodology:** A literature review was carried out with documents published between 2012-2022 in PubMed, Web of Science, CAPES and Scielo databases. After applying the inclusion and exclusion criteria, 29 works were selected that served as a basis for the discussion of the pharmacological activities, therapeutic uses, adverse effects, toxicity and mechanism of action of psilocybin when applied to treat MDD. **Results:** Psilocybin improved the quality of life of patients in the short and long term, with a decrease in depressive symptoms from the first week onwards, with doses ranging from 0.3 to 30 mg/kg. The therapeutic efficacy of psilocybin proved to be more persistent in comparison with commonly used psychedelics and without harmful effects due to prolonged use. **Conclusion:** Psilocybin has shown to be a promising agent for the treatment of depression. However, it is essential to conduct more robust studies regarding the analysis of possible drug interactions.

**Keywords:** *Psilocybe*; Depression; Hallucinogen.

Recebido em: 31-01-2023

Publicado em: 29-08-2023

## Autor correspondente

*Crisálida Machado Vilanova*

*Endereço: Universidade Federal do Maranhão - UFMA*

*Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia*

*Avenida dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga*

*65080-805 - São Luís/Maranhão, Brasil*

*Email: [crismvn@yahoo.com.br](mailto:crismvn@yahoo.com.br)*

## 1. Introdução

O Brasil é o segundo país com maior número de pessoas depressivas das Américas, com 5,8% da população com transtornos depressivos, atrás apenas dos Estados Unidos, com 5,9%<sup>1</sup>.

Com a pandemia da Covid-19 esses números aumentaram, em razão do isolamento social durante a quarentena associado a problemas de saúde física e mental. Segundo Barros et al. (2021)<sup>2</sup>, 40,4% dos brasileiros, frequentemente, se sentiram tristes ou deprimidos durante a pandemia do novo Coronavírus. Os efeitos psicológicos negativos relatados

mais comuns foram confusão, raiva e sintomas de estresse pós-traumático, tendo como principais potenciais estressores: maior duração da quarentena, medo de infecção, frustração, tédio, suprimentos inadequados, informações inadequadas, perda financeira e estigma<sup>3</sup>.

Dentre os distúrbios mentais existentes, a forma mais comum de síndrome de depressão é o Transtorno Depressivo Maior (TDM), caracterizado como uma condição psiquiátrica de duração persistente que tem se tornado cada vez mais recorrente no mundo. Embora os sintomas depressivos, às vezes, façam parte do comportamento humano normal, o TDM pode ser incapacitante e, na pior das hipóteses, fatal. Suas consequências afetam tanto o indivíduo quanto a sociedade em termos de perda de funções, custos e morte prematura. O que se observa nesses pacientes é que nem todos respondem ao tratamento como se espera, pois 10–20% não toleram um ensaio de tratamento inicial, e 25–60% dos que concluem um ensaio adequado não atingem a remissão<sup>4</sup>.

O TDM se manifesta por múltiplos mecanismos biológicos, como a neurotransmissão alterada envolvendo as monoaminas e os sistemas glutaminérgico e GABAérgico. Por muito tempo, se acreditou que o TDM era fundamentado apenas na deficiência de serotonina e, algumas vezes, de noradrenalina, no entanto, agora é reconhecido o papel importante que os sistemas glutamatérgico e GABAérgico ocupam. A resposta ao estresse envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e neuroesteroides, com alterações na sinalização de esteroides neuroativos afetando particularmente o sistema GABAérgico é um mecanismo biológico importante no TDM. Além disso,

a produção de novos neurônios e novas sinapses na área do hipocampo fica prejudicada nesse transtorno, levando à atrofia dessa estrutura anatômica e afetando de forma negativa a neuroplasticidade e neurogênese. Inclusive, o TDM é responsável por causar também neuroinflamação<sup>5</sup>.

Um subconjunto do TDM, é a Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), caracterizada por não responder a opções terapêuticas tradicionais em dose e tempo adequados. Durante as últimas décadas, várias definições de DRT foram propostas para fins clínicos e de pesquisa. O consenso geral aborda dois ensaios de farmacoterapia antidepressiva (AD) sem alcançar remissão. A DRT está associada a maior duração e maior gravidade da doença, provocando consequências que afetam diretamente o potencial de desenvolvimento pessoal do indivíduo e sua contribuição para a sociedade, principalmente pelo déficit de capital mental, além de períodos dispendiosos de internação. Os riscos à vida causados pela DRT são perigosos e requerem atenção, uma vez que a busca pelo tratamento se torna exaustiva e angustiante, chegando a, algumas vezes, desenvolver ideação suicida<sup>6</sup>.

No Brasil, a depressão é diagnosticada pelas escalas subjetivas, tendo como principal fonte de pesquisa clínica a 5ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5) elaborado pela *American Psychiatric Association*<sup>7</sup>. No entanto, para diagnóstico da DRT existem alguns desafios, dentre eles o principal é o risco da pseudo-resistência, que pode afetar pacientes que não concluíram o tratamento adequado, seja porque receberam prescrição de doses abaixo do ideal de antidepressivos ou porque tiveram descontinuação precoce de um

medicamento por vários motivos, incluindo efeitos colaterais intoleráveis, não adesão do paciente ou subdosagem. Além disso, comorbidades como transtornos de ansiedade, transtornos de personalidade ou transtornos por uso de substâncias podem complicar o quadro clínico e provocar efeitos deletérios na resposta ao tratamento<sup>6</sup>.

Uma vez que se conhecem alguns dos mecanismos biológicos que compõem o TDM, os distúrbios na função neurotransmissora fundamentam o uso dos principais antidepressivos. Tendo como mecanismos de ação a alteração na concentração das principais substâncias envolvidas na neurotransmissão: serotonina, noradrenalina e dopamina<sup>8</sup>.

A maioria dos pacientes com TDM que possui acompanhamento psiquiátrico, geralmente inicia a psicofarmacoterapia com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptção da serotonina-norepinefrina (IRSN) como tratamentos de primeira linha para o TDM. As classes mais antigas de farmacoterapia antidepressiva são utilizadas quando as opções de ISRS/IRSN não são satisfatórias. Outras estratégias farmacológicas também podem ser empregadas, como a potencialização do antidepressivo com medicamento não antidepressivo e a combinação de dois antidepressivos. No entanto, vários estudos relatam que, quando não há resposta a uma classe de medicamentos, o tratamento conduzido com outra classe de antidepressivos aumenta significativamente as taxas de resposta<sup>9</sup>.

Dessa forma, a psicofarmacoterapia convencional é, algumas vezes, limitada quando se trata de TDM, e quando eficaz, esses fármacos são utilizados diariamente e por longos períodos, aumentando os custos do tratamento para o indivíduo e para o sistema de saúde, além de estarem

associados a efeitos adversos significativos, com potencial baixa adesão ao tratamento. Por isso, nos últimos anos, vários novos tratamentos direcionados aos transtornos mentais estão sendo estudados e desenvolvidos, incluindo os psicodélicos, tais como psilocibina<sup>10</sup>.

E em 2018, FDA (*Food and Drug Administration*, a entidade de controle sanitário e de segurança alimentar dos Estados Unidos) concedeu uma designação de “*Breakthrough Therapy*”, que significa “Terapia Inovadora”, a um estudo de psilocibina no tratamento de TDM, o que reconhece o seu potencial terapêutico, permite sua pesquisa e lhe dá prioridade no processo regulatório. Com isso, observa-se uma tendência para mudanças nas políticas públicas sobre drogas e substâncias psicoativas, principalmente as alucinógenas<sup>11</sup>.

A psilocibina (O-fosforil-4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina) é um pró-fármaco, caracterizado como uma triptamina/indolamina, estruturalmente semelhante à serotonina, que pode ser encontrado como composto em mais de 100 tipos de cogumelos, principalmente os do gênero *Psilocybe*<sup>12</sup>. A psilocibina ao ser metabolizada produz como seu ativo a psilocina (4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina), que possui maior potencial alucinógeno que sua molécula precursora por ser mais permeável aos capilares cerebrais<sup>13</sup>.

Após décadas de pesquisas científicas adormecidas sobre o efeito das substâncias psicodélicas, e indo contra sua popularidade negativa encabeçada pelos Estados Unidos, nos anos 60, a psilocibina resgatou a atenção científica novamente para as suas potenciais abordagens terapêuticas em transtornos mentais, tais como: dependência de tabaco, dependência de álcool, ansiedade

em pacientes com câncer, transtorno obsessivo compulsivo e depressão<sup>10</sup>.

Por isso, este trabalho tem por objetivo realizar um levantamento sobre as evidências científicas da potencialidade da psilocibina em tratamentos de transtornos mentais, com foco no Transtorno Depressivo Maior (TDM) para contribuir para o direcionamento de pesquisas posteriores e para tomada de decisões clínicas e científicas racionais e seguras.

## 2. Metodologia

O presente estudo aborda uma revisão integrativa da literatura, definida como aquela que agrega e sintetiza pesquisas pregressas acerca da temática estudada focando em responder uma pergunta norteadora e apontar lacunas que precisam ser preenchidas com novas pesquisas<sup>14</sup>.

A pergunta norteadora que conduziu este estudo foi: “A psilocibina pode ser usada de forma segura no tratamento de depressão e outros distúrbios mentais?”

Para isso, utilizaram-se as bases de dados PubMed (Portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos), CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Web of Science, nas quais os descritores empregados foram “psilocybin AND antidepressant”, “psilocybin AND major depressive disorder” e seus correspondentes em português.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos originais baseados

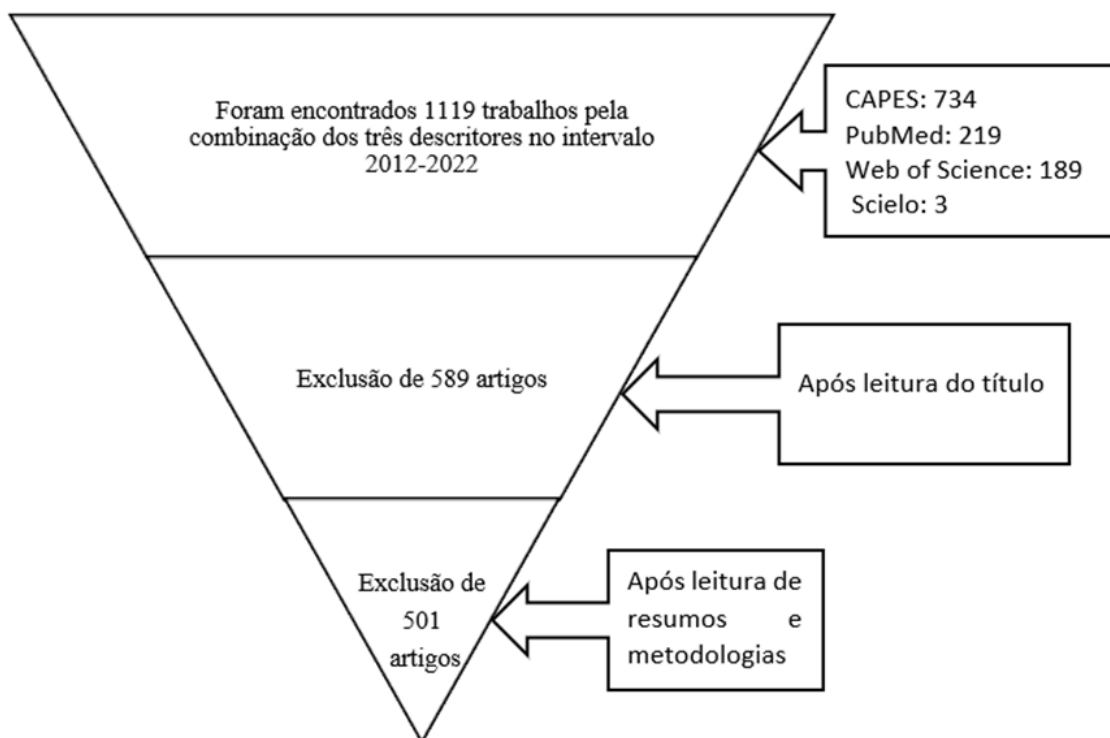
em ensaios clínicos abertos, randomizados e duplo-cegos, relatos de experiência e estudos experimentais, publicados entre 2012 e 2022 dentro da temática proposta com disponibilidade de texto completo e sem restrição de idioma. Foram excluídos artigos com título, resumo e finalidade não pertinentes ao tema estudado, com metodologia questionável e documentos duplicados. Foram excluídos também artigos que não se tratavam de estudos observacionais da aplicação de psilocibina acima de 12 meses de duração em humanos ou animais.

Nas análises estatísticas foi aplicado o algoritmo de análise de variância (ANOVA) utilizando o *software Minitab Statistical Software 2022a*, com nível de significância de  $p < 0,05$ .

## 3. Resultados e discussão

### 3.1 Análise geral dos documentos

As buscas nas bases de dados resultaram em 1119 documentos, publicados entre 2012 e 2022, distribuídos da seguinte forma: 734 publicações na CAPES, 219 na PubMed, 189 no Web of Science e 3 na Scielo. Após leitura dos títulos de todos os documentos foram excluídos 589 estudos, a maioria por duplicação entre as bases de dados. A partir da leitura dos resumos e metodologia, foram excluídos 501 trabalhos, que não englobavam dados estatísticos pertinentes para análise quantitativa. Restando, assim, somente 29 documentos para análise e discussão na presente revisão (FIGURA 1).

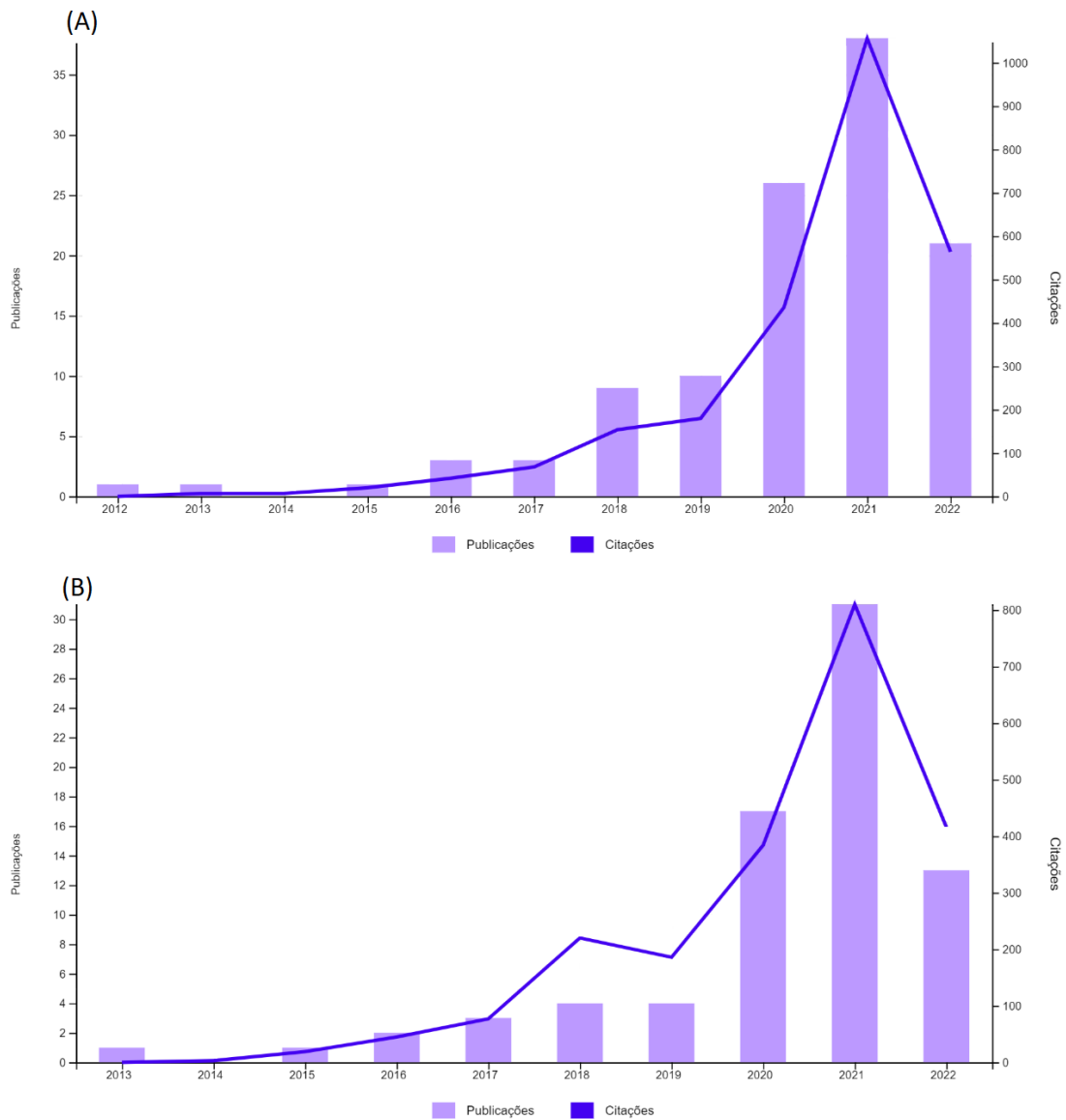


**FIGURA 1** - Seleção de documentos sobre psilocibina no tratamento de Transtorno Depressivo Maior de 2012 a 2022.

Dentre as bases utilizadas é possível observar que a base Scielo forneceu poucos resultados de busca na combinação de termos. As bases Web of Science e PubMed retornaram o maior número de resultados. Entre essas duas últimas, foi possível perceber que a maioria dos trabalhos eram duplicados nas duas bases, exceção da base CAPES que forneceu ainda mais 12 trabalhos que não se mostravam presentes nas demais bases.

Na análise geral da qualidade dos documentos, utilizou-se como critério o número de citações, considerando que

quanto maior o número de artigos de grande interesse pelos pesquisadores, maior o número de citações alcançadas. Dessa forma, foi possível perceber que houve um aumento crescente do interesse da comunidade científica desde 2012, com pico em 2021 e queda em 2022 (FIGURA 2). Provavelmente, esse pico ocorreu devido ao aumento do interesse de psilocibina nos tratamentos de depressão decorrentes da pandemia de Covid-19 e a queda observada em 2022 ocorreu em virtude das pesquisas ainda estarem em andamento e portanto sem dados publicáveis nesse período.



**FIGURA 2** - Número de publicações e citações obtido no levantamento realizado com psicocibina nas bases analisadas. Legenda: (A) psilocybin + antidepressant; (B) psilocybin + major depressive disorder.

Os dados de ANOVA mostraram diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) entre os anos de 2018-2022 (TABELA 1). E segundo

Zeiss, Gahr e Graf (2021)<sup>11</sup> esse recente interesse se deve a uma pesquisa do FDA iniciada em 2019, que passou a incluir psicocibina como “Terapia Inovadora” ao tratamento de TDM.

**TABELA 1** - Estatística do número de publicações por ano para cada combinação de descritores utilizados nas bases analisadas, excluídas duplicidades.

"psilocybin and antidepressant"					
Fonte	GL	SQ (Aj.)	QM (Aj.)	Valor F	Valor-P
Publicações	7	104.833	14.976	8.70	0.044
Erro	3	5.167	1.722		
Total	10	110.000			
"psilocybin and major depressive disorder"					
Fonte	GL	SQ (Aj.)	QM (Aj.)	Valor F	Valor-P
Publicações	7	105.500	15.071	10.05	0.042
Erro	3	4.500	1.500		
Total	10	110.000			

### 3.2 Psilocibina no tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM)

A psilocibina mostrou-se um agente promissor para tratamento da depressão. A aplicação da psilocibina melhorou a qualidade de vida dos pacientes a curto e longo prazo, com diminuições significativas dos sintomas depressivos a partir de primeira semana de uso na maioria dos documentos analisados independentemente de suas massas corpóreas (TABELA 2).

Os estudos clínicos com psilocibina, em geral, basearam-se em aplicações únicas de psilocibina no tratamento de TDM com doses variando de 0,3 a 30 mg/kg, a depender da técnica, período e grau do transtorno dos pacientes. Houve um único estudo com terapia combinada de aplicação de psilocibina a outro tratamento psicoterápico<sup>15</sup> (TABELA 2). As diferentes doses aplicadas nos grupos sugerem que a psilocibina se caracteriza como uma droga conveniente para aplicações em grupos gerais de pessoas independentemente de suas massas corpóreas.

Os resultados dos estudos mostraram eficácia terapêutica mais persistente da psilocibina em comparação com psicodélicos usualmente empregados<sup>16</sup> e sem efeitos danosos por uso prolongado<sup>17</sup>.

Contudo, apesar da maioria dos documentos analisados empregar dose única nos testes realizados, o fracionamento da dose parece ser um caminho a ser empregado no tratamento de depressão com psilocibina, considerando os altos níveis de remissão no tratamento após os 12 meses (75 e 58% para cada um dos grupos de dosagem)<sup>18</sup> (TABELA 2).

Entretanto, ressalta-se a necessidade de maior robustez no delineamento das pesquisas, para eliminação ou diminuição de um possível viés, como no caso dos estudos de: (a) Doss et al. (2021)<sup>19</sup>, que em quatro semanas de tratamento obtiveram aumento considerável da flexibilidade cognitiva, entretanto, não fizeram uso de placebo, podendo ser atribuído esse resultado à expectativa do tratamento, entre outros fatores; (b) Higgins et al. (2021)<sup>20</sup> que apresentaram performance baixa e feitos não significativos, provavelmente em razão das doses muito baixas empregadas no estudo.

Quanto ao provável mecanismo de ação, a análise de imagens de ressonância magnética da amígdala e do córtex pré-frontal mostrou que psilocibina atua reativando áreas consideradas de responsividade emocional, que são chave



no tratamento da depressão<sup>21</sup>. A estrutura molecular da psilocina é muito semelhante à da serotonina (5-HT), assim, a ação antidepressiva da psilocibina pode estar relacionada não somente ao efeito de alteração da realidade, mas ao reforço das sinapses excitatórias no hipocampo por ação da psilocibina com os receptores de serotonina 2A (5-HT<sub>2A</sub>R) e a relação dessa ativação com a resposta antidepressiva observada na literatura<sup>22,23</sup>.

Apesar do tratamento da TDM com psilocibina ser promissor, ainda existe muita resistência, seja por preconceito, tabu, religiosidade, desinformação ou desconhecimento. É importante frisar também que o sucesso de qualquer terapia depende da aceitação e credibilidade por parte do paciente e, no caso da psilocibina, um estudo conduzido por Altman, Earlewayne e de Leo (2022)<sup>24</sup> revelou que pacientes acostumados a terapia tradicional demonstraram pouca

credibilidade à terapia assistida por psilocibina, enquanto que apenas pacientes do sexo masculino que já tinham sido submetidos a outros tipos de tratamentos não convencionais similares apresentaram maior aceitação e credibilidade.

Apesar da importância clínica incontestável das interações medicamentosas, sobretudo em usuários de antidepressivos, que geralmente são polimedicados, e, portanto, mais sujeitos às interações medicamentosas<sup>25</sup>, foi possível verificar certa negligência nos estudos conduzidos com psilocibina, nos quais na quase totalidade não há menção da existência ou não dessas interações. Enfatizando que interações medicamentosas podem ser descritas como uma possível reação indesejável promovida pelo uso concomitante de dois medicamentos, medicamento-substância ou medicamento-alimento<sup>26</sup>.

**TABELA 2** - Psilocibina no tratamento do Transtorno Depressivo Maior no período de 2016 a 2022.

Tipo de estudo	Paciente (n)	Dose	Intervalo entre doses	Surgimento dos resultados	Melhora em relação ao tratamento convencional	Referência
Duplo-cego	29	0.3 mg/kg	Dose única	6 meses	Sim	27
Aberto	20	10 e 25 mg/kg	Dose única	não citado	Sim	28
Aberto	20	10 e 25 mg/kg	1 semana	3 meses	Sim	29
Aberto	12	10 e 25 mg/kg	1 semana	5 semanas	Sim	30
Aberto	63	10 mg/kg	não citado	não citado	Não	31
Aberto	12	12 mg/70kg	não citado	1 semana	Sim	32
Duplo-cego	12	0.26 mg/kg	não citado	3 dias	Sim	33
Aberto	19	25 mg	não citado	1 semana	Sim	21
Aberto	24	1 mg/kg	não citado	4 semanas	Sim	16
Aberto	24	20 e 30 mg/70kg	não citado	4 semanas	Sim	19
Aberto	15	0.05-0.01 mg/kg	Dose única	não citado	Não	20
Aberto	33	0.25, 0.5, 1 e 2 mg/kg	Dose única	24 horas	Sim	17
Duplo-cego	24	20 e 30 mg/kg	Dose única	5 semanas	Sim	34
Aberto	33	1 mg/kg	Dose única	1 semana	Sim	22
Duplo-cego	59	1 e 25 mg	1 semana	3 semanas	Não	35
Aberto	50	1 e 2 mg/kg	Dose única	1 semana	Sim	23
Aberto	288	20, 25 e 30 mg/70kg	Dose única	não citado	Sim	36
Duplo-cego	60	25 mg	Dose única	não citado	não citado	37

É essencial a realização de mais estudos sobre interações medicamentosas com a utilização de psilocibina, especialmente em relação à drogas usualmente

empregadas no tratamento de depressão. Em nosso levantamento, apenas Becker et al (2022)<sup>15</sup> avaliaram o efeito da psilocibina (25 mg) após o uso de

escitalopram, droga que já vem sendo utilizada para tratamento de TDM na terapia convencional, por 14 dias em pessoas saudáveis, onde concluíram que existem poucas evidências de interações entre psilocibina e escitalopram que sejam danosas. Mas essas evidências precisam de dados mais robustos para garantia da segurança no tratamento com o alucinógeno sem necessariamente interrupção do tratamento anterior que estava sendo realizado para tratamento de TDM.

A psilocibina é caracterizada ainda como uma droga de Fase 1, onde os testes com um número maior de pessoas são realizados em pessoas saudáveis, e também é considerada perigosa para a saúde pública, apesar do início da realização de testes de Fase II, como mostram os trabalhos consultados (TABELA 2). Acredita-se que isso se deve ao número reduzido de estudos realizados com a droga até o momento e ao pouco conhecimento que se tem sobre seu mecanismo de ação e efeitos adversos. Uma grande preocupação recorrente quanto ao uso de alucinógenos, tanto para fins recreativos quanto medicamentoso, decai na potencialidade de desenvolvimento do Transtorno Perceptivo Persistente por Alucinógenos (conhecido mais comumente como HPPD, do inglês *Hallucinogen Persisting Perception Disorder*). Este transtorno se dá quando os efeitos alucinógenos ocorrem mesmo após o indivíduo ter usado a droga, e é de difícil determinação e quantificação<sup>38</sup>.

Os estudos clínicos avaliados não citaram quaisquer efeitos adversos graves para o uso da psilocibina. Os principais efeitos adversos do uso desse alucinógeno são leves, como náusea, dor de cabeça e aumento da pressão sanguínea. Portanto, pessoas com o sistema cardiovascular

fragilizado estariam contraindicados para o uso da psilocibina<sup>39</sup>. Quanto à avaliação da toxicidade dessa substância, a literatura aponta que a psilocibina possui dose letal de 280 mg/kg em ratos, enquanto o cogumelo que possui a molécula, foi caracterizado com dose letal de 17 kg para humanos<sup>11</sup>.

#### 4. Conclusão

A aplicação da psilocibina para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior tem se revelado como uma saída em potencial, tendo em vista a retomada das pesquisas neste campo. Entretanto, é imprescindível a condução de estudos mais robustos quanto a análise de possíveis interações medicamentosas. Outrora problematizada por questões sociopolíticas, a aplicação de drogas alucinógenas nos tratamentos de diferentes distúrbios do humor e psicopatologias podem ser o próximo paradigma para a diminuição desses quadros que tem se elevado exponencialmente nos últimos anos.

#### 5. Declaração de conflito de interesses

Os autores do artigo afirmam que não houve nenhuma situação de conflito de interesse, tais como propostas de financiamento, emissão de pareceres, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, entre outras, que pudessem influenciar no desenvolvimento do trabalho.

#### 6. Referências

1. World Health Organization (WHO). **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

2. BARROS, M. B. A.; LIMA, M. G.; MALTA, D. C.; SZWARCOWALD, C. L.; AZEVEDO, R. C. S.; ROMERO, D.; SOUSA JÚNIOR, P. R. B.; AZEVEDO, L. O.; MACHADO, Í. E.; DAMACENA, G. N.; GOMES, C. S.; WERNECK, A. O.; SILVA, D. R. P.; PINA, M. F.; GRACIE, R. Relato de tristeza/ depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 4, 2020. <https://doi.org/10.1590/s1679-49742020000400018>.
3. BROOKS, S. K.; WEBSTER, R. K.; SMITH, L. E.; WOODLAND, L.; WESSELY, S.; GREENBERG, N.; RUBIN, G. J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. **The Lancet**, v. 395, n. 10227, p. 912–920, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).
4. BRENNER, P.; BRANDT, L.; LI, G.; DIBERNARDO, A.; BODÉN, R.; REUTFORS, J. Treatment-resistant depression as risk factor for substance use disorders-a nation-wide register-based cohort study. **Addiction**, v. 114, n. 7, p. 1274-1282, 2019. <https://doi.org/10.1111/add.14596>.
5. OTTE, C.; GOLD, S. M.; PENNINX, B. W.; PARIANTE, C. M.; ETKIN, A.; FAVA, M.; MOHR, D. C.; SCHATZBERG, A. F. Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, p. 16065, 2016.
6. VOINESKOS, D.; DASKALAKIS, Z. J.; BLUMBERGER, D. M. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 16, p. 221-234, 2020. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>.
7. American Psychiatric Association (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre(RS): Artmed; 2014.
8. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS). **Antidepressivos no transtorno depressivo maior em adultos**. Brasília(DF): ANVISA; 2012.
9. PAPAKOSTAS, G. I.; FAVA, M.; THASE, M. E. Treatment of SSRI-Resistant Depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. **Biological Psychiatry**, v. 63, n. 7, p. 699-704, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.08.010>.
10. AL-HARBI, K. S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. **Patient Preference and Adherence**, v. 6, p. 369-388, 2012. <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>.
11. ZEISS, R.; GAHR, M.; GRAF, H. Rediscovering psilocybin as an antidepressive treatment strategy. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 10, p. 985, 2021. <https://doi.org/10.3390/ph14100985>.
12. LINARTEVICH, V. F.; FROZA, M. G.; CURY, R. M.; NASCIMENTO, F. P. Potencial uso da psilocibina no tratamento da depressão: uma revisão. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 32270-32288, 2021. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-783>.
13. BURILLO-PUTZE, G.; LÓPEZ-BRIZ, E.; CLIMENT-DÍAZ, B.; MUNNÉ-MAS, P.; NOGUE-XARAU, S.; PINILLOS, M. A.; HOFFMAN, R. S. Drogas emergentes (III): plantas y hongos alucinógenos. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, v. 36, n. 3, p. 505-518, 2013.

<https://doi.org/10.4321/S1137-66272013000300015>.

14. MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVAO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto – enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
15. BECKER, A. M.; HOLZE, F.; GRANDINETTI, T.; KLAIBER, A.; TOEDTLI, V. E.; KOLACZYNSKA, K. E.; DUTHALER, U.; VARGHESE, N.; ECKERT, A.; GRÜNBLATT, E.; LIECHTI, M. E. Acute effects of psilocybin after escitalopram or placebo pretreatment in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 111, n. 4, p. 886-895, 2022. <https://doi.org/10.1002/cpt.2487>.
16. HIBICKE, M.; LANDRY, A. N.; KRAMER, H. M.; TALMAN, Z. K.; NICHOLS, C. D. Psychedelics, but not ketamine, produce persistent antidepressant-like effects in a rodent experimental system for the study of depression. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 6, p. 864-871, 2020. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.9b00493>.
17. SHAO, L-X.; LIAO, C.; GREGG, I.; DAVOUDIAN, P. A.; SAVALIA, N. K.; DELAGARZA, K.; KWAN, A. C. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. **Neuron**, v. 109, n. 16, p. 2535-2544, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.008>.
18. GUKASYAN, N.; DAVIS, A. K.; BARRETT, F. S.; COSIMANO, M. P.; SEPEDA, N. D.; JOHNSON, M. W.; GRIFFITHS, R. R. 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, 2022. <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>.
19. DOSS, M. K.; POVAŽAN, M.; ROSENBERG, M. D.; SEPEDA, N. D.; DAVIS, A. K.; FINAN, P. H.; SMITH, G. S.; PEKAR, J. J.; BARKER, P. B.; GRIFFITHS, R. R.; BARRETT, F. S. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 574, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01706-y>.
20. HIGGINS, G. A.; CARROLL, N. K.; BROWN, M.; MACMILLAN, C.; SILENIEKS, L. B.; THEVARKUNNEL, S.; IZHAKOVA, J.; MAGOMEDOVA, L.; DELANNOY, I.; SELLERS, E. M. Low doses of psilocybin and ketamine enhance motivation and attention in poor performing rats: evidence for an antidepressant property. **Frontiers Pharmacology**, v. 12, p. 640241, 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.640241>.
21. MERTENS, L. J.; WALL, M. B.; ROSEMAN, L.; DEMETRIOU, L.; NUTT, D. J.; CARHART-HARRIS, R. L. Therapeutic mechanisms of psilocybin: changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 167-180, 2020. <https://doi.org/10.1177/0269881119895520>.
22. HESSELGRAVE, N.; TROPOLI, T. A.; WULFF, A. B.; COLE, A. B.; THOMPSON, S. M. Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT<sub>2R</sub> activation in mice. **Proceedings of the**

- National Academy of Sciences, v. 118, n. 17, 2021.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.2022489118>.
23. GRANDJEAN, J.; BUEHLMANN, D.; BUERGE, M.; SIGRIST, H.; SEIFRITZ, E.; VOLLENWEIDER, F. X.; PRYCE, C. R.; RUDIN, M. Psilocybin exerts distinct effects on resting state networks associated with serotonin and dopamine in mice. **NeuroImage**, v. 225, p. 117456, 2021.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117456>.
24. ALTMAN, B. R.; EARLEYWINE, M.; LEO, J. Exploring the credibility of psilocybin-assisted therapy and cognitive-behavioral therapy for depression. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 54, n. 5, p. 462-470, 2022.  
<https://doi.org/10.1080/02791072.2021.2020382>.
25. SCHENKEL, M.; SIMÃO, J.; SCHWANBACH, K. H.; COLET, C. F. Interação medicamentosa em usuários de antidepressivos do sistema público de um município do sul do Brasil. **Ciência & Saúde**, v. 8, n. 3, p. 107-114, 2015.  
<https://doi.org/10.15448/1983-652X.2015.3.21093>.
26. AMARAL, A. M. R.; MATOS, T. O.; BONETTI, A. F.; RIOS, C. C.; BOTTACIN, W. E.; VASCONCELOS FILHO, E. V. D.; SOUZA, T. T.; REIS, W. C. T. Avaliação da relevância clínica das interações medicamentosas apresentadas em fontes de informações oficiais de medicamentos (bulas) para profissionais de saúde. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 62954-62966, 2020.  
<https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-651>.
27. 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. 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**, v. 30, n. 12, p. 1165-1180, 2016.  
<https://doi.org/10.1177/0269881116675512>.
28. WATTS, R.; DAY, C.; KRZANOWSKI, J.; NUTT, D.; CARHART-HARRIS, R. patients' accounts of increased "connectedness" and "acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression. **Journal of Humanistic Psychology**, v. 57, n. 5, p. 520-564, 2017.  
<https://doi.org/10.1177/0022167817709585>.
29. ERRITZOE, D.; ROSEMAN, L.; NOUR, M. M.; MACLEAN, K.; KAELEN, M.; NUTT, D. J.; CARHART-HARRIS, R. L. Effects of psilocybin therapy on personality structure. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 138, n. 4, p. 368-378, 2018. <https://doi.org/10.1111/acps.12904>.
30. 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. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 2, p. 399-408, 2018.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>.
31. JEFSEN, O.; HØJGAARD, K.; CHRISTIANSEN, S. L.; ELFVING, B.; NUTT, D. J.; WEGENER, G.; MÜLLER, H. K. Psilocybin lacks antidepressant-like effect in the flinders sensitive line rat. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 31, n. 4, p. 213-219, 2019.  
<https://doi.org/10.1017/neu.2019.15>.

32. BARRETT, F. S.; DOSS, M. K.; SEPEDA, N. D.; PEKAR, J. J.; GRIFFITHS, R. R. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 2214, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>.
33. DUDYSOVÁ, D.; JANKŮ, K.; ŠMOTEK, M.; SAIFUTDINOVA, E.; KOPŘIVOVÁ, J.; BUŠKOVÁ, J.; MANDER, B. A.; BRUNOVSKÝ, M.; ZACH, P.; KORČÁK, J.; ANDRASHKO, V.; VIKTORINOVÁ, M.; TYLŠ, F.; BRAVERMANOVÁ, A.; FROESE, T.; PÁLENÍČEK, T.; HORÁČEK, J. The effects of daytime psilocybin administration on sleep: implications for antidepressant action. **Frontiers Pharmacology**, v. 11, p. 602590, 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.602590>.
34. DAVIS, A. K.; BARRETT, F. S.; MAY, D. G.; COSIMANO, M. P.; SEPEDA, N. D.; JOHNSON, M. W.; FINAN, P. H.; GRIFFITHS, R. R. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 5, p. 481-489, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>.
35. CARHART-HARRIS, R.; GIRIBALDI, B.; WATTS, R.; BAKER-JONES, M.; MURPHY-BEINER, A.; MURPHY, R.; MARTELL, J.; BLEMININGS, A.; ERRITZOE, D.; NUTT, D. J. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, p. 1402-1411, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>.
36. GARCIA-ROMEU, A.; BARRETT, F. S.; CARBONARO, T. M.; JOHNSON, M. W.; GRIFFITHS, R. R. Optimal dosing for psilocybin pharmacotherapy: considering weight-adjusted and fixed dosing approaches. **Journal of Psychopharmacology**, v. 35, n. 4, p. 353-361, 2021. <https://doi.org/10.1177/0269881121991822>.
37. RUCKER, J.; JAFARI, H.; MANTINGH, T.; BIRD, C.; MODLIN, N. L.; KNIGHT, G.; REINHOLDT, F.; DAY, C.; CARTER, B.; YOUNG, A. Psilocybin-assisted therapy for the treatment of resistant major depressive disorder (PsiDeR): protocol for a randomised, placebo-controlled feasibility trial. **BMJ Open**, v. 11, n. 11, 2021. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056091>.
38. ORSOLINI, L.; PAPANTI, G. D.; BERARDIS, D.; GUIRGUIS, A.; CORKERY, J. M.; SCHIFANO, F. The “Endless Trip” among the NPS users: psychopathology and psychopharmacology in the hallucinogen-persisting perception disorder. A systematic review. **Frontiers Psychiatry**, v. 8, p. 240, 2017. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00240>.
39. GOLDBERG, S. B.; PACE, B. T.; NICHOLAS, C. R.; RAISON, C. L.; HUTSON, P. R. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: a meta-analysis. **Psychiatry Research**, v. 284, p. 112749, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112749>.