

CAPÍTULO 10

EXPLORANDO O POTENCIAL DA PSILOCIBINA COMO TERAPIA INOVADORA PARA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.7161525180610>

Data de submissão: 04/07/2025

Data de aceite: 10/07/2025

Moniquy Quintela Orlando de Moraes

Discente Universidade de Vassouras,

Vassouras, Rio de Janeiro

<https://orcid.org/0009-0002-6555-375X>

Beatriz Bertin Gomes

Discente Universidade de Vassouras,

Vassouras, Rio de Janeiro

<https://orcid.org/0009-0003-0054-9538>

Leticia Monteiro Gomes

Discente Universidade de Vassouras,

Vassouras, Rio de Janeiro

<https://orcid.org/0009-0004-8772-1309>

Natália Moura Requeijo

Discente Universidade de Vassouras,

Vassouras, Rio de Janeiro

<https://orcid.org/0009-0006-2832-4324>

Nardo da Silva Ouriques

Docente do Curso de Medicina em

Universidade de Vassouras,

Vassouras, Rio de Janeiro.

<https://orcid.org/0009-0009-7810-7952>

RESUMO: A psilocibina, alcaloide encontrado em cogumelos, tem despertado interesse crescente devido ao seu potencial terapêutico, especialmente no tratamento de transtornos mentais, como a depressão

resistente. Apesar das evidências sobre seus benefícios antidepressivos, há lacunas na literatura que demandam investigação mais aprofundada. Esta revisão integrativa adotou uma abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal, examinaram-se 685 artigos, selecionando 19 para análise, utilizando bases como Cochrane Library e PubMed. Dos estudos analisados, 89,47% apresentaram resultados positivos, indicando eficácia no alívio dos sintomas de depressão. A segurança da psilocibina foi explorada, evidenciando efeitos adversos leves e transitórios em alguns casos. O perfil de segurança favorável foi destacado. A análise revelou correlações positivas entre experiências psicodélicas e resultados terapêuticos em 68,42% dos estudos. No entanto, lacunas metodológicas, como a ausência de grupos de controle, foram identificadas. Esta revisão sublinha a evolução no entendimento do potencial terapêutico da psilocibina para a depressão resistente. Oferecendo uma visão crítica do estado atual da pesquisa, que aponta para direções futuras. Destaca-se a necessidade de estudos mais robustos e abrangentes para compreender completamente o papel da psilocibina na desafiadora terapêutica da depressão resistente ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: “Psilocibina”; “Transtornos Depressivos”; “Tratamento para Transtorno Depressivo Resistente”; “Antidepressivos”; “Terapia Psicodélica Assistida”; “Experiência Mística”.

EXPLORING THE POTENTIAL OF PSILOCYBIN AS INNOVATIVE THERAPY FOR DEPRESSION: A REVIEW OF SCIENTIFIC EVIDENCES

ABSTRACT: Psilocybin, an alkaloid found in mushrooms, has attracted increasing interest due to its therapeutic potential, especially in the treatment of mental disorders such as resistant depression. Despite the evidence on its antidepressant benefits, there are gaps in the literature that require further investigation. This integrative review adopted a qualitative, retrospective and cross-sectional approach, examining 685 articles, selecting 19 for analysis, using databases such as Cochrane Library and PubMed. Of the studies analyzed, 89.47% showed positive results, indicating efficacy in relieving depression symptoms. The safety of psilocybin was explored, showing mild and transient adverse effects in some cases. The favorable safety profile was highlighted. The analysis revealed positive correlations between psychedelic experiences and therapeutic results in 68.42% of the studies. However, methodological gaps, such as the absence of control groups, were identified. This review highlights the evolution in understanding the therapeutic potential of psilocybin for resistant depression. Offering a critical view of the current state of research, which leads to future directions. We highlight the need for more robust and comprehensive studies to fully understand the role of psilocybin in the challenging therapy of treatment-resistant depression.

KEYWORDS: “Psilocybin”; “Depressive Disorders”; “Treatment for Resistant Depression”; “Antidepressants”; “Psychedelic Assisted Therapy”; “Mystical Experience”.

INTRODUÇÃO

A psilocibina (PS), um alcaloide encontrado em cogumelos do gênero *Psilocybe* (Carhart-Harris et al., 2016), tem sido objeto de crescente interesse nas últimas décadas, especialmente no contexto de seu potencial terapêutico para transtornos mentais, como o transtorno depressivo resistente (Husain et al., 2023). Embora haja uma acumulação notável de evidências sobre os benefícios antidepressivos da PS, ainda persistem lacunas na literatura que requerem uma investigação mais aprofundada.

Desde sua descoberta científica na década de 1950, a PS tem sido associada à ativação do receptor de serotonina 2A (5-HT2A), desencadeando efeitos psicodélicos. Isso confere a ela uma farmacologia única em relação aos antidepressivos tradicionais, uma vez que estes não agem diretamente nos receptores 5-HT2A (Carhart-Harris et al., 2016).

A recente descoberta de vestígios químicos de psilocina, o principal metabólito ativo da PS, em artefatos antigos na Bolívia (Miller et al., 2019), sugere uma longa história de interação humana com essas substâncias e levanta questões sobre como tais compostos podem ter influenciado a percepção e a compreensão do eu e do ambiente ao longo do tempo (Kelly et al., 2022).

Além disso, substâncias psicodélicas, como a PS, têm a capacidade de promover efeitos relacionados à neuroplasticidade e aumentar indicadores de regeneração neural, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que pode ser considerado como um possível mediador ou indicador dos efeitos terapêuticos dos psicodélicos (Becker et al., 2022).

Em síntese, a PS não parece causar efeitos adversos graves, e é importante notar que não há evidência de transtorno de percepção persistente por alucinógenos ou psicose prolongada após o consumo de psilocibina (Vargas et al., 2020). No entanto, como qualquer substância que age a nível cerebral, ela não está completamente livre de riscos. Em pessoas com distúrbios mentais, existem riscos de ideação suicida e agravamento de sintomas psicóticos, portanto, é contraindicada nesses pacientes (Lowe et al., 2021).

Apesar dos avanços nos estudos clínicos que destacam os efeitos antidepressivos duradouros da PS, ainda há uma carência de pesquisas específicas que abordem a interseção entre psilocibina e transtorno depressivo resistente. Esta lacuna se torna ainda mais evidente considerando o cenário contemporâneo, onde a depressão resistente ao tratamento, que é caracterizada como um episódio de depressão maior que não apresenta melhora com dois ou mais tratamentos antidepressivos apropriados, continua a representar um desafio significativo para a saúde mental global, com implicações sérias para o funcionamento social, ocupacional e taxas de suicídio (Husain et al., 2023).

O presente estudo busca, portanto, preencher essa lacuna na literatura, concentrando-se na análise detalhada dos estudos clínicos que investigaram os efeitos da psilocibina no alívio dos sintomas de depressão, com ênfase especial na depressão resistente ao tratamento. Além disso, procuraremos avaliar a segurança e os potenciais efeitos adversos e explorar os mecanismos subjacentes pelos quais a substância pode exercer seus efeitos antidepressivos, proporcionando uma visão mais abrangente dos benefícios potenciais e dos desafios associados ao uso terapêutico da PS.

O presente estudo busca, portanto, preencher essa lacuna na literatura, concentrando-se na análise detalhada dos estudos clínicos que investigaram os efeitos da psilocibina no alívio dos sintomas de depressão, com ênfase especial na depressão resistente ao tratamento. Além disso, procuraremos avaliar a segurança e os potenciais efeitos adversos e explorar os mecanismos subjacentes pelos quais a substância pode exercer seus efeitos antidepressivos, proporcionando uma visão mais abrangente dos benefícios potenciais e dos desafios associados ao uso terapêutico da PS.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa adotou uma abordagem de revisão integrativa da literatura, empregando uma perspectiva qualitativa, retrospectiva e transversal, que incluiu examinar artigos originais de pesquisa e anotar seus resultados para identificar padrões e formar conclusões. As bases de dados utilizadas foram a Cochrane Library, a National Library

of Medicine (PubMed) e o SciELO (Scientific Electronic Library Online). Os descritores utilizados foram selecionados com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH), visando aprimorar a estratégia de buscas, que aconteceram em outubro de 2023. Essas palavras-chave incluíram *psilocybin* e depression, as quais foram combinadas com o operador lógico “AND” durante a pesquisa por artigos. Ademais, é pertinente mencionar que a pesquisa realizada na base de dados da SciELO utilizando ambos os descritores não gerou nenhum resultado. Por esse motivo, procedemos com uma busca adicional, utilizando exclusivamente o descritor *psilocybin* para fins de confirmação, resultando em um total de sete registros. No entanto, todos esses sete resultados, provenientes da SciELO, foram excluídos devido à sua irrelevância temática e incompatibilidade de tipo de estudo, conforme demonstrado na Figura 1.

Foram considerados para análise artigos cujos estudos eram dos tipos: Relatos de Casos, Estudo Clínico, Ensaio Clínico, Ensaio Clínico Controlado, Ensaio Randomizado Controlado e Estudo Comparativo, desde que estivessem disponíveis gratuitamente em sua totalidade. Foram excluídos os artigos que não tinham relevância temática, isto é, aqueles que não tratavam do tópico relacionado ao uso da psilocibina no tratamento da depressão, bem como artigos que estavam em duplicidade.

Além disso, a revisão da literatura seguiu um processo que incluiu as seguintes fases: a identificação do tópico de estudo, a determinação dos critérios de elegibilidade, a especificação dos critérios para inclusão e exclusão, a busca por publicações nas bases de dados pertinentes, a análise das informações localizadas, a avaliação dos estudos identificados e a apresentação dos resultados obtidos (Pereira et al., 2018).

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 685 trabalhos. Foram encontrados 545 artigos na base de dados PubMed, 133 artigos na Cochrane Library e 7 artigos na base de dados SciELO. Subsequentemente a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram identificados 10 artigos na base de dados da Cochrane Library, 9 artigos no PubMed e 0 artigos no SciELO. Posteriormente, dez artigos foram excluídos devido à duplicação entre as plataformas Cochrane Library e PubMed.

Após a minuciosa aplicação de todos os critérios de inclusão e exclusão, obtivemos um resultado final que compreende um total de 19 artigos, os quais foram classificados para análise nesta revisão. É importante ressaltar que todos esses artigos compartilham uma característica essencial, a qual consiste em serem estudos que investigaram a administração da substância em estudo, a psilocibina, em indivíduos diagnosticados com depressão ou que apresentavam sofrimento psíquico.

Nesta revisão de literatura foram selecionados 19 estudos, dos quais, 6 são Ensaios Clínicos, 10 são Ensaios Clínicos Randomizados Controlados, 2 são Ensaios Clínicos Randomizados e 1 é um Estudo Comparativo entre dois outros estudos, um ensaio clínico e um ensaio clínico randomizado controlado, conforme demonstrado na Tabela 1, onde pode ser observada também as principais conclusões.

Dessa forma, realizamos uma análise descritiva na qual procedemos à revisão e categorização dos aspectos de pesquisa de acordo com os objetivos definidos. Nesse sentido, segmentamos as categorias em três tipos distintos de observações. A primeira categoria focaliza o objetivo primordial deste estudo, ou seja, o efeito, onde avaliamos se os estudos revisados demonstram resultados positivos, inconclusivos ou negativos em relação ao alívio dos sintomas e à depressão propriamente dita. A segunda categoria concentra-se na segurança e na identificação de efeitos adversos. Por fim, a terceira categoria investiga os mecanismos subjacentes aos efeitos observados em cada estudo.

Em relação ao efeito, dos 19 estudos submetidos a análise, 17 deles apresentaram resultados positivos, enquanto os 2 restantes foram classificados como inconclusivos, e nenhum estudo teve resultados negativos.

Em relação à segurança e aos efeitos adversos, foi observado que em 9 dos estudos analisados, não foram relatados eventos sérios, e o tratamento foi geralmente bem tolerado. Em contraste, 2 estudos mencionaram a ocorrência de eventos adversos graves e 8 estudos não forneceram informações detalhadas sobre a ocorrência ou ausência de eventos adversos.

No que diz respeito aos mecanismos subjacentes, observou-se que 13 estudos mencionaram uma correlação positiva entre a experiência psicodélica, mística ou espiritual com os resultados obtidos. Em contrapartida, 1 estudo correlacionou essa experiência apenas com os sintomas, não estendendo essa relação à depressão em si. Além disso, em 5 estudos, não foram estabelecidas correlações entre os efeitos agudos subjetivos da substância e os resultados obtidos, ou essas correlações não foram mencionadas.

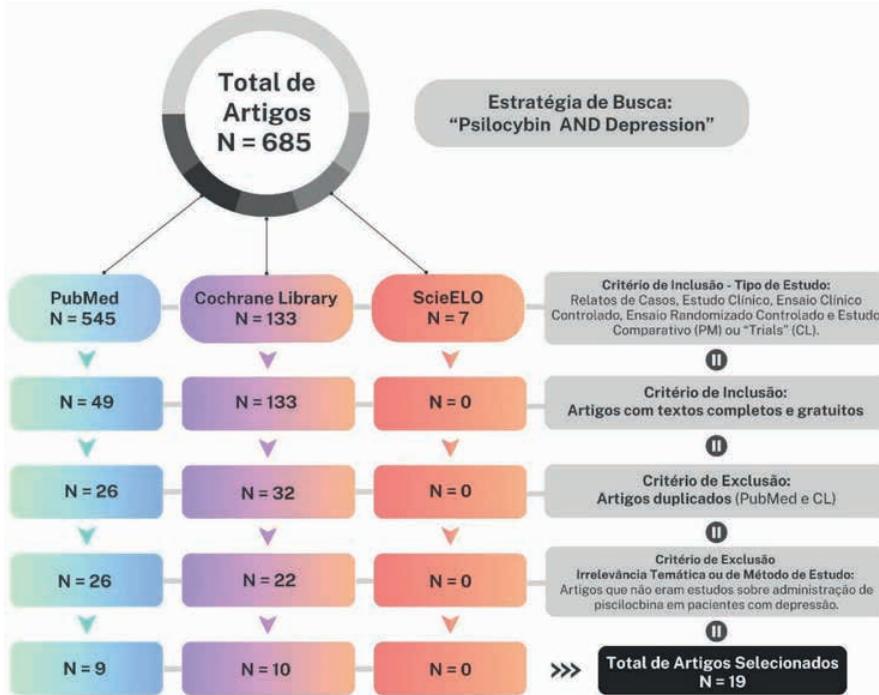


Figura 1- Fluxograma para a Identificação e Seleção dos Artigos Elegíveis nas Bases de Dados PubMed, Cochrane Library e Scielo.

DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo investigar a viabilidade do uso terapêutico da psilocibina para o tratamento do Transtorno Depressivo Resistente, seu perfil de segurança e mecanismos subjacentes.

Dessa forma, os resultados mostraram que, dos 19 trabalhos analisados, 89,47% apresentaram resultados positivos para o tratamento do TDR, 10,53% foram inconclusivos e nenhum negativo, evidenciando um grande potencial de viabilidade do medicamento para o tratamento da depressão. Cumpre ressaltar que ambos os estudos considerados inconclusivos foram conduzidos com o intuito de comparar os efeitos da administração de psilocibina e escitalopram. Além disso, os mesmos mencionaram que os resultados obtidos tenderam a favorecer a psilocibina, ainda que as discrepâncias numéricas tenham sido mínimas ou mesmo notavelmente semelhantes.

Um desses estudos argumentou que a psilocibina demonstrou uma resposta antidepressiva mais substancial e que, apesar da aparente similaridade dos resultados, a perspectiva de tratamentos alternativos, que evitem os efeitos colaterais comuns aos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e que proporcionem benefícios superiores, justifica a realização de pesquisas adicionais (Weiss et al., 2023).

No que diz respeito à segurança do medicamento, 47,37% dos estudos não relataram efeito adverso grave, e o tratamento foi bem tolerado. Em contrapartida, em 10,53% dos estudos houve ocorrência de evento adverso grave e 42,11% não forneceram informações sobre a ocorrência ou ausência de eventos adversos. É importante destacar que, em 26,32% dos estudos, houve menção à ocorrência de efeitos adversos leves e transitórios, sendo os mais comuns dores de cabeça, náuseas e ansiedade transitória. Entretanto, todos esses efeitos foram relatados como resolvidos até o final das sessões de tratamento.

Adicionalmente, os dois estudos que mencionaram eventos adversos graves foram conduzidos nas mesmas amostras de pacientes, e esses eventos foram a ocorrência de ideação suicida e automutilação. É importante destacar que esses eventos não ocorreram especificamente durante as sessões de administração da terapia com psilocibina, nem no mesmo dia, mas sim em outros momentos (Goodwin et al., 2023).

Ademais, é relevante mencionar que, dos estudos que não relataram informações sobre a ocorrência de eventos adversos, cinco se concentraram na análise de imagens cerebrais e, portanto, podem não ter tido como objetivo principal relatar detalhes sobre efeitos adversos. De forma geral, os efeitos adversos imediatos envolvem sintomas como ansiedade, dor de cabeça, dificuldade para dormir e náuseas, os quais podem ser, em parte, associados à toxicidade da serotonina (Becker et al., 2022).

Nessa perspectiva, é válido ressaltar que, de maneira geral, a psilocibina possui o perfil de segurança mais favorável entre todas as drogas psicodélicas. Milhares de anos de evidências anedóticas, somadas a estudos científicos modernos, confirmam que a psilocibina tem baixa toxicidade fisiológica, baixo potencial de abuso ou dependência, respostas psicológicas seguras e nenhum efeito adverso persistente associado, seja fisiológico ou psicológico, durante ou após o uso (Lowe et al., 2021).

Em relação aos mecanismos subjacentes, 68,42% dos estudos fizeram uma correlação positiva entre a experiência psicodélica, mística ou espiritual com os resultados obtidos. Por outro lado, um estudo não relacionou à depressão, e 26,32% dos estudos não fizeram quaisquer correlações entre efeito terapêutico e os efeitos agudos subjetivos da substância.

Compreender os mecanismos subjacentes aos efeitos positivos das terapias psicodélicas é crucial para avanços terapêuticos eficazes na depressão. Esse aspecto ganha destaque nas pesquisas sobre terapia psicodélica assistida, destacando a importância relatada pelos pacientes em relação a fenômenos psicodélicos/espirituais, como a dissolução do ego, alívio emocional e aprimoramento da capacidade de lidar com sentimentos. A correlação entre a intensidade de experiências místicas pós-psilocibina e resultados positivos reforça essa perspectiva, respaldada por estudos transversais que indicam que tais vivências durante sessões psicodélicas predizem benefícios terapêuticos (Davis et al., 2021).

Nesse contexto, estudos mostram que a terapia com psilocibina reduz os sintomas de depressão e ansiedade após poucas doses, e os efeitos imediatos positivos no humor, após a vivência das experiências místicas, estão associados a benefícios de longo prazo (Becker et al., 2022).

AUTOR E ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Barba et al., 2022	Effects of psilocybin versus escitalopram on rumination and thought suppression in depression.	Ensaio Clínico Randomizado (N = 59)	A terapia com psilocibina foi mais eficaz do que o Escitalopram na redução da ruminação e da supressão, enquanto os respondentes ao escitalopram mostraram apenas reduções na ruminação.
R. L. Carhart-Harris et al., 2018	Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up.	Ensaio Clínico (N = 20)	A psilocibina foi bem tolerada e reduziu significativamente os sintomas depressivos, incluindo ansiedade, anedonia e ideação suicida, com poucos efeitos colaterais e nenhum evento adverso grave relatado.
R. Carhart-Harris et al., 2021	Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression.	Ensaio Clínico Randomizado Controlado (N= 59)	A psilocibina demonstrou uma leve vantagem na redução da gravidade da depressão em comparação com o escitalopram, além de taxas mais altas de resposta ao tratamento e de remissão dos sintomas.
R. L. Carhart-Harris et al., 2016	Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study.	Ensaio Clínico Piloto (N = 12)	Os escores de depressão (QIDS, BDI) foram significativamente reduzidos após o tratamento, com a maioria dos pacientes mantendo a redução por 3 meses. A ansiedade e a anedonia também foram significativamente reduzidas após o tratamento.
(R. L. Carhart-Harris et al., 2017)	Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms.	Ensaio Clínico (N = 19)	Através da fMRI, descobriu-se que a psilocibina causa mudanças cerebrais distintas um dia após o uso (reintegração modular), em comparação com o estado psicodélico agudo (desintegração modular). Clinicamente, reduziu os sintomas depressivos em todos pacientes após uma semana, com melhoria relacionada a mudanças na atividade cerebral após cinco semanas.
Davis et al., 2021	Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial.	Ensaio Clínico Randomizado Controlado (N = 24)	A psilocibina demonstrou melhorias significativas nos sintomas depressivos e ansiosos dos participantes, com respostas rápidas e sustentadas, com baixo potencial de vício e poucos eventos adversos, sugerindo vantagens terapêuticas com menor risco em comparação com a cetamina. Sua eficácia após poucas administrações é uma vantagem sobre os antidepressivos diários convencionais.

Daws et al., 2022	Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression.	Estudo Comparativo de Ensaio Clínico (N = 19) e Ensaio Clínico Randomizado Controlado (N = 59)	Comparação de dois ensaios clínicos de R. Carhart-Harris para entender os mecanismos cerebrais no tratamento, constatou-se que a psilocibina reduz a modularidade da rede cerebral e aumenta a integração entre redes de alto nível, melhora os sintomas depressivos e tem uma resposta antidepressiva mais forte e específica do que o escitalopram, sem alterar a organização da rede cerebral, sugerindo um mecanismo antidepressivo distinto.
Goodwin et al., 2022	Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression.	Ensaio Clínico Randomizado Controlado (N = 233)	A psilocibina em uma dose de 25 mg, reduziu significativamente mais as pontuações de depressão comparada as outras doses. Mas foi associada a eventos adversos como dor de cabeça, náusea, tontura na maioria dos relatos e em alguns ideação ou comportamento suicida.
Goodwin et al., 2023	Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life.	Ensaio Clínico Randomizado Controlado Fase 2 (N = 233)	Além dos resultados acima, este estudo constatou-se que a psilocibina 25 mg e, em menor grau, 10 mg melhoraram as medidas de gravidade da depressão, ansiedade, afeto positivo e negativo, funcionamento e qualidade de vida. Esses resultados estendem os achados primários do estudo para examinar outros desfechos que são importantes para os pacientes.
Griffiths et al., 2016	Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial	Ensaio Clínico Randomizado (N= 51)	Comparação de doses altas e baixas de psilocibina em pacientes com câncer e depressão/ansiedade. A psilocibina melhorou significativamente o humor, qualidade de vida, o sentido de vida e o otimismo, enquanto reduzia a ansiedade em relação à morte e esses benefícios permaneceram por 6 meses em cerca de 80% dos pacientes. Além de melhorias significativas nos sintomas de depressão e ansiedade.
Gukasyan et al., 2022	Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up	Ensaio Clínico Randomizado Controlado (N= 24)	O tratamento com psilocibina reduziu significativamente a depressão, mantendo-se eficaz por até 12 meses. Não houve eventos adversos graves ou uso subsequente de psilocibina, sugerindo sua eficácia e segurança no tratamento da depressão.
Murphy et al., 2022	Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression	Ensaio Clínico Randomizado Controlado (N= 30)	O estudo mostra que a aliança terapêutica e as experiências nas sessões de psilocibina tem papéis diferentes no tratamento. Na primeira sessão, foca-se na liberação emocional, e na segunda, a experiência mística é fundamental. Demonstrando que o avanço emocional a experiência mística atuam como mediadores do efeito positivo nos resultados.
Roseman et al., 2018	Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression	Ensaio Clínico (N = 19)	Foi observado que pacientes que alcançaram remissão ou responderam ao tratamento tiveram aumento da atividade da amígdala, já os não responsivos mostraram redução. A psilocibina parece atuar restaurando a resposta emocional, permitindo que os pacientes enfrentem emoções negativas no tratamento da depressão.

Ross et al., 2016	Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial	Ensaio Clínico Randomizado Controlado (N= 29)	A psilocibina produziu reduções imediatas, substanciais e sustentadas nos sintomas de ansiedade e depressão e levou a diminuições na desmoralização e desesperança relacionadas ao câncer, melhora no bem-estar espiritual e aumento na qualidade de vida. Também gerou experiências místicas que se relacionaram a estes benefícios em quatro das seis medidas de desfecho primário (HADS T, HADS A, HADS D, BDI). Isso sugere que estas experiências desempenham um papel crucial na redução dos sintomas emocionais.
Ross et al., 2021	Acute and Sustained Reductions in Loss of Meaning and Suicidal Ideation Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Psychiatric and Existential Distress in Life-Threatening Cancer	Ensaio Clínico Randomizado Controlado (N= 11)	A psilocibina mostrou reduzir de forma significativa e duradoura sintomas como perda de sentido, ideação suicida, depressão, desmoralização e desesperança, que persistiram ao longo de um período de acompanhamento de 3,2 a 4,5 anos. Um modelo conceitual sugere que a psilocibina atua por meio de vias neurobiológicas e psicoespirituais, resultando em efeitos persistentes e mecanismos de mudança que reduzem a ideação suicida e a desesperança existencial.
Shukuroglou et al., 2023	Changes in music-evoked emotion and ventral striatal functional connectivity after psilocybin therapy for depression	Ensaio Clínico (N= 19)	O estudo mostrou que a terapia com psilocibina levou a um aumento no prazer musical após o tratamento, reduziu a tristeza associada à música e aumentou a sensação de paz. Além disso, houve uma diminuição na anedonia após o tratamento, e essa melhoria estava relacionada ao aumento do prazer musical.
von Rotz et al., 2022	Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial	Ensaio Clínico Randomizado Controlado (N= 52)	A psilocibina demonstrou ser eficaz na redução dos sintomas depressivos, incluindo ansiedade e ideação paranoica, com efeitos clinicamente relevantes que persistiram por pelo menos duas semanas após o tratamento. Além disso, também foi bem tolerada, causando apenas efeitos adversos leves, como dores de cabeça.
Wall et al., 2023	Increased low-frequency brain responses to music after psilocybin therapy for depression	Ensaio Clínico (N= 19)	Demonstrou-se que houve efeitos pós-terapêuticos aumentando a atividade em áreas cerebrais relacionadas à percepção musical e emoção. Estes estavam relacionados à intensidade dos efeitos subjetivos experimentados (dissolução do ego, redução da vigilância e mais).
Weiss et al., 2023	Personality change in a trial of psilocybin therapy v. escitalopram treatment for depression	Ensaio Clínico Randomizado Controlado (N= 59)	O estudo descobriu que ambas terapias (PT e ET) podem causar mudanças na personalidade em pacientes com depressão maior, com diferenças pouco significativas. Entretanto as mudanças com psilocibina foram semelhantes a uma resposta antidepressiva e mais duradouras.

Tabela 1- Classificação dos artigos analisados de acordo com autor e ano, título, tipo de estudo e principais conclusões.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise crítica dos estudos revisados sobre o uso da psilocibina para o tratamento da depressão resistente ao tratamento revelou limitações significativas que demandam atenção e investigação mais aprofundada. Primeiramente, em alguns estudos a ausência de avaliação da duração do episódio depressivo atual compromete a compreensão completa da eficácia da psilocibina nesse contexto específico.

A comparação direta com antidepressivos convencionais e a preferência dos voluntários pela PS introduzem incertezas sobre a efetividade em comparação com abordagens farmacológicas convencionais. A amostra pequena e a não retirada ou retorno precoce ao uso de antidepressivos convencionais em alguns estudos representam desafios metodológicos que podem influenciar os resultados observados.

A percepção dos efeitos agudos da droga, comprometendo a cegagem e randomização, indica a necessidade de protocolos mais rigorosos para garantir a validade dos resultados. A falta de avaliação da diversidade da população e a empolgação com o estudo, e principalmente a ausência de grupo controle, enfatizam a necessidade de maior controle experimental e representatividade para generalizações mais sólidas.

Essas lacunas identificadas fornecem insights críticos para orientar futuras pesquisas, buscando preencher essas lacunas metodológicas e promover uma compreensão mais robusta e holística do papel da psilocibina no tratamento da depressão resistente ao tratamento.

Em suma esta revisão destaca a significativa evolução no entendimento desse paradigma terapêutico. Ao explorar a psilocibina, suas propriedades e os ensaios clínicos recentes, evidenciamos que a terapia psicodélica assistida demonstra potencial na abordagem da depressão resistente ao tratamento, oferecendo uma nova perspectiva terapêutica que merece investigação contínua para dar luz à uma nova abordagem no cenário da saúde mental.

Este estudo não apenas fornece uma visão crítica do estado atual da pesquisa, mas também aponta direções para futuras investigações, contribuindo para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e abrangentes no tratamento dessa condição desafiadora.

REFERÊNCIAS

BARBA, T.; BUEHLER, S.; KETTNER, H.; RADU, C.; CUNHA, B. G.; NUTT, D. J. et al. **Effects of psilocybin versus escitalopram on rumination and thought suppression in depression.** *BJPsych Open*, set. 2022, v. 8, n. 5, p. e163-10.

BECKER, A. M.; HOLZE, F.; GRANDINETTI, T.; KLAIBER, A.; TOEDTLI, V. E.; KOLACZYN SKA, K. E. et al. **Acute effects of psilocybin after escitalopram or placebo pretreatment in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects.** *Clin Pharmacol Ther*, abr. 2022, v. 111, n. 4, p. 886–895.

CARHART-HARRIS, R.; GIRIBALDI, B.; WATTS, R.; BAKER-JONES, M.; MURPHY-BEINER, A.; MURPHY, R. et al. **Trial of psilocybin versus escitalopram for depression.** *N Engl J Med*, 15 abr. 2021, v. 384, n. 15, p. 1402–1411.

CARHART-HARRIS, R. L.; BOLSTRIDGE, M.; DAY, C. M. J.; RUCKER, J.; WATTS, R.; ERRITZOE, D. E. et al. **Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up.** *Psychopharmacology (Berl)*, fev. 2018, v. 235, n. 2, p. 399–408.

CARHART-HARRIS, R. L.; BOLSTRIDGE, M.; RUCKER, J.; DAY, C. M. J.; ERRITZOE, D.; KAELEN, M. et al. **Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study.** *Lancet Psychiatry*, jul. 2016, v. 3, n. 7, p. 619–627.

CARHART-HARRIS, R. L.; ROSEMAN, L.; BOLSTRIDGE, M.; DEMETRIOU, L.; PANNEKOEK, J. N.; WALL, M. B. et al. **Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms.** *Sci Rep*, 13 out. 2017, v. 7, n. 1, p. 13187-11.

DAVIS, A. K.; BARRETT, F. S.; MAY, D. G.; COSIMANO, M. P.; SEPEDA, N. D.; JOHNSON, M. W. et al. **Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial.** *JAMA Psychiatry*, 1 maio 2021, v. 78, n. 5, p. 481–489.

DAWS, R. E.; TIMMERMANN, C.; GIRIBALDI, B.; SEXTON, J. D.; WALL, M. B.; ERRITZOE, D. et al. **Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression.** *Nat Med*, abr. 2022, v. 28, n. 4, p. 844–851.

GOODWIN, G. M.; AARONSON, S. T.; ALVAREZ, O.; ARDEN, P. C.; BAKER, A.; BENNETT, J. C. et al. **Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression.** *N Engl J Med*, 3 nov. 2022, v. 387, n. 18, p. 1637–1648.

GOODWIN, G. M.; AARONSON, S. T.; ALVAREZ, O.; ATLI, M.; BENNETT, J. C.; CROAL, M. et al. **Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life.** *J Affect Disord*, 14 abr. 2023, v. 327, p. 120–127.

GRIFFITHS, R. R.; JOHNSON, M. W.; CARDUCCI, M. A.; UMBRECHT, A.; RICHARDS, W. A.; RICHARDS, B. D. et al. **Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial.** *J Psychopharmacol Oxf Engl*, dez. 2016, v. 30, n. 12, p. 1181–1197.

GUKASYAN, N.; DAVIS, A. K.; BARRETT, F. S.; COSIMANO, M. P.; SEPEDA, N. D.; JOHNSON, M. W. et al. **Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: prospective 12-month follow-up.** *J Psychopharmacol Oxf Engl*, fev. 2022, v. 36, n. 2, p. 151–158.

HUSAIN, M. I.; BLUMBERGER, D. M.; CASTLE, D. J.; LEDWOS, N.; FELLOWS, E.; JONES, B. D. M. et al. **Psilocybin for treatment-resistant depression without psychedelic effects: study protocol for a 4-week, double-blind, proof-of-concept randomised controlled trial.** *BJPsych Open*, jul. 2023, v. 9, n. 4, p. e134,1–9.

KELLY, J. R.; BAKER, A.; BABIKER, M.; BURKE, L.; BRENNAN, C.; O'KEANE, V. **The psychedelic renaissance: the next trip for psychiatry?** *Irish Journal of Psychological Medicine*. Cambridge University Press, 2022, v. 39, n. 4, p. 335–339.

LOWE, H.; TOYANG, N.; STEELE, B.; VALENTINE, H.; GRANT, J.; ALI, A. et al. **The therapeutic potential of psilocybin.** *Molecules*, 15 maio 2021, v. 26, n. 10, p. 2948-33.

MILLER, M. J.; ALBARRACIN-JORDAN, J.; MOORE, C.; CAPRILES, J. M. **Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America.** Proc Natl Acad Sci U S A, 4 jun. 2019, v. 116, n. 23, p. 11207–11212.

MURPHY, R.; KETTNER, H.; ZEIFMAN, R.; GIRIBALDI, B.; KARTNER, L.; MARTELL, J. et al. **Therapeutic alliance and rapport modulate responses to psilocybin assisted therapy for depression.** Front Pharmacol [Internet], 2022 [citado 1 out. 2023];12-19.

PEREIRA, A. S.; SHITSUKA, D. M.; PEREIRA, F. J.; SHITSUKA, R. **Metodologia do trabalho científico.** Santa Maria: UAB / NTE / UFSM, 2018. 119 p.

ROSEMAN, L.; DEMETRIOU, L.; WALL, M. B.; NUTT, D. J.; CARHART-HARRIS, R. L. **Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression.** Neuropharmacology, nov. 2018, v. 142, p. 263–269.

ROSS, S.; AGIN-LIEBES, G.; LO, S.; ZEIFMAN, R. J.; GHAZAL, L.; BENVILLE, J. et al. **Acute and sustained reductions in loss of meaning and suicidal ideation following psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in life-threatening cancer.** ACS Pharmacol Transl Sci, 9 abr. 2021, v. 4, n. 2, p. 553–562.

ROSS, S.; BOSSIS, A.; GUSS, J.; AGIN-LIEBES, G.; MALONE, T.; COHEN, B. et al. **Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial.** J Psychopharmacol Oxf Engl, dez. 2016, v. 30, n. 12, p. 1165–1180.

SHUKUROGLU, M.; ROSEMAN, L.; WALL, M.; NUTT, D.; KAELEN, M.; CARHART-HARRIS, R. **Changes in music-evoked emotion and ventral striatal functional connectivity after psilocybin therapy for depression.** J Psychopharmacol (Oxf), 1 jan. 2023, v. 37, n. 1, p. 70–79.

VARGAS, A. S.; LUÍS, Â.; BARROSO, M.; GALLARDO, E.; PEREIRA, L. **Psilocybin as a new approach to treat depression and anxiety in the context of life-threatening diseases — a systematic review and meta-analysis of clinical trials.** Biomedicines, 5 set. 2020, v. 8, n. 9, p. 331,1–15.

VON ROTZ, R.; SCHINDOWSKI, E. M.; JUNGWIRTH, J.; SCHULDT, A.; RIESER, N. M.; ZAHORANSKY, K. et al. **Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial.** eClinicalMedicine, 28 dez. 2022, v. 56, p. 101809-11.

WALL, M. B.; LAM, C.; ERTL, N.; KAELEN, M.; ROSEMAN, L.; NUTT, D. J. et al. **Increased low-frequency brain responses to music after psilocybin therapy for depression.** J Affect Disord, 15 jul. 2023, v. 333, p. 321–330.

WEISS, B.; GINIGE, I.; SHANNON, L.; GIRIBALDI, B.; MURPHY-BEINER, A.; MURPHY, R. et al. **Personality change in a trial of psilocybin therapy v. escitalopram treatment for depression.** Psychol Med, 2 jun. 2023, p. 1–15.