

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Psilocibina na Perturbação Depressiva Major**

Luís Carlos Baptista Freitas

**M**

2025



# **Psilocibina na Perturbação Depressiva Major**

## **Artigo de Revisão Bibliográfica**

- Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina -  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

### **Luis Carlos Baptista Freitas**

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço de correio eletrónico: up201807725@up.pt

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Unidade Local de Saúde de Santo António

### **Orientadora: Bárbara Maria de Morais Machado Baptista**

Grau Académico: Mestrado

Título profissional: Médica Psiquiatra, Assistente Hospitalar no Hospital de Magalhães Lemos, (ULSSA)

Docente externa da Unidade Curricular de Psiquiatria no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: u61229@chporto.min-saude.pt

### **Coorientador: Liliana Correia de Castro**

Grau Académico: Doutorada

Título Profissional: Médica Psiquiatra, Assistente Hospitalar Graduada no Hospital de Magalhães Lemos, (ULSSA) Professora

Auxiliar Convidada da Unidade Curricular de Psiquiatria no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: lilianacorreiadecastro@gmail.com

Porto, Maio 2025

## Declaração de Integridade

Estudante:

Luís Carlos Baptista Freitas

(Luís Carlos Baptista Freitas)

Orientadora:

Assinado por: **BÁRBARA MARIA DE MORAIS  
MACHADO BAPTISTA**

Num. de Identificação: 13332374

Data: 2025.06.04 15:08:58+01'00'



---

(Bárbara Maria de Moraes Machado Baptista)

Coorientadora:

Assinado por: **LILIANA CORREIA DE CASTRO**

Num. de Identificação: 11778923

Data: 2025.06.05 18:34:17 +0100



---

(Liliana Correia de Castro)

## **Dedicatória**

Aos meus pais, pelo amor incondicional e pelo apoio constante, que mesmo residindo na Ilha da Madeira, tentaram o possível para acompanhar este percurso, no qual a vossa força, confiança e carinho foram fundamentais.

Aos meus amigos, pelas memórias partilhadas, pelas gargalhadas e por estarem ao meu lado nos bons e nos maus momentos. Obrigado por tornarem este percurso mais leve, mais rico e mais bonito.

À Psiquiatria, a especialidade que verdadeiramente me cativou e reacendeu em mim o entusiasmo que senti ao entrar em Medicina.

## **Agradecimentos**

À Prof.<sup>a</sup> Bárbara Baptista, minha orientadora, pela orientação rigorosa, disponibilidade constante e valiosos contributos ao longo de todo este processo. Agradeço ainda o apoio, a confiança e o acompanhamento atento durante a elaboração deste trabalho.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Liliana Castro, pela pronta disponibilidade em aceitar o convite para coorientar esta dissertação e pelo apoio prestado ao longo do desenvolvimento do trabalho.

**Resumo:**

**Enquadramento:** A Perturbação Depressiva Major (PDM) é uma entidade clínica complexa com apresentação e características heterogêneas, caracterizada por humor deprimido com sentimentos intensos de tristeza, baixo auto-conceito, cognições negativas, abulia e anedonia, sintomas vegetativos e por vezes ideação autolesiva. A PDM é uma das principais causas de incapacidade a nível global, afetando milhões de indivíduos anualmente, e é a segunda maior causa de anos vividos com incapacidade, depois da dor lombar. Apesar das diversas opções terapêuticas atuais, uma percentagem significativa de doentes permanece resistente aos tratamentos disponíveis, o que reforça a necessidade de novas abordagens terapêuticas. A psilocibina é uma substância produzida por fungos do gênero *Psilocybe*, sendo um alcaloide do grupo das triptaminas com propriedades psicadélicas que tem surgido como uma alternativa promissora no tratamento de algumas doenças psiquiátricas, entre elas a PDM. Ao atuar nos recetores da serotonina, a psilocibina induz alterações do estado de consciência que, em contexto terapêutico, podem facilitar a reestruturação cognitiva e emocional, promovendo melhoria dos sintomas depressivos.

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho é reunir uma visão atualizada, a partir da literatura científica existente, do potencial terapêutico da psilocibina no tratamento de sintomas depressivos, com foco em particular no tratamento da PDM, explorando o seu perfil de segurança e a tolerabilidade do seu uso.

**Métodos:** Foi conduzida uma revisão bibliográfica da literatura, com foco em ensaios clínicos que investigaram o efeito terapêutico da psilocibina no tratamento da PDM. A pesquisa utilizará o *PubMed* e *PsycINFO*, como repositórios digitais, com recurso aos *MeSH terms*: *psilocybin*, *major depressive disorder*, *psychedelic therapy*, *antidepressant*. Foram considerados artigos originais associados a estudos experimentais ou observacionais, bem como de revisão, escritos em inglês, publicados nos últimos 20 anos, priorizando os mais recentes. Foram incluídos estudos que aferiram a eficácia da psilocibina com base em escalas utilizadas para avaliar o grau e severidade dos sintomas depressivos, como a Escala de Hamilton para a Depressão (HAM-D) ou a Escala de Montgomery-Asberg para a Depressão (MADRS). Foram excluídas fontes que abordaram primariamente outras doenças mentais que não a PDM, outros psicadélicos que não a psilocibina ou fontes cujo acesso ao artigo completo não foi possível.

**Discussão e conclusão:** A psilocibina demonstrou eficácia consistente na redução rápida e sustentada dos sintomas depressivos em indivíduos com PDM, incluindo casos resistentes ao tratamento. Os ensaios clínicos indicaram melhorias comparáveis ou potencialmente superiores a outros antidepressivos como o escitalopram, escetamina e outros psicadélicos, com efeitos benéficos mantidos por vários meses após uma ou duas administrações. Apesar dos resultados promissores e do perfil de tolerabilidade favorável, a utilização da psilocibina deve ocorrer em contextos clínicos supervisionados, uma vez que existem riscos associados, como a ideação suicida transitória. As limitações metodológicas observadas, nomeadamente o pequeno tamanho das amostras e o viés inerente à experiência psicadélica, reforçam a necessidade de novos estudos de larga escala e seguimento prolongado para consolidar a evidência atual e garantir a segurança e eficácia da sua aplicação terapêutica.

**Palavras-chave:** Psilocibina, Perturbação Depressiva Major, Psicadélicos, Antidepressivos

## Abstract

**Background:** Major Depressive Disorder (MDD) is a complex clinical entity with heterogeneous presentation, characterized by persistent depressed mood, intense feelings of sadness, low self-esteem, negative cognitions, abulia, anhedonia, vegetative symptoms, and, at times, suicidal ideation. MDD is one of the leading causes of disability worldwide, affecting millions annually, and ranks as the second leading cause of years lived with disability after lower back pain. Despite various therapeutic options, a significant proportion of patients remain resistant to available treatments, highlighting the need for new therapeutic approaches. Psilocybin, a psychedelic tryptamine alkaloid produced by fungi of the *Psilocybe* genus, has emerged as a promising alternative in the treatment for psychiatric disorders, including MDD. By acting on serotonin receptors, psilocybin induces altered states of consciousness that, in a therapeutic context, may facilitate cognitive and emotional restructuring, promoting improvements in depressive symptoms.

**Objective:** This study aims to provide an updated overview of the scientific literature regarding the therapeutic potential of psilocybin as an antidepressant, focusing particularly on the treatment of major depressive disorder, while also exploring its safety and tolerability.

**Methods:** A narrative literature review was conducted, focusing on clinical trials investigating the therapeutic effect of psilocybin in the treatment of MDD. Searches were performed in PubMed and PsycINFO using the following MeSH terms: *psilocybin*, *major depressive disorder*, *psychedelic therapy*, *antidepressant*. Included studies were original articles associated with experimental or observational studies, as well as reviews, published in English within the last 20 years, prioritizing the most recent. Studies assessing efficacy based on depression severity scales such as the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) or the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) were included. Studies primarily addressing other psychiatric conditions, involving psychedelics other than psilocybin, or lacking access to the full article were excluded.

**Discussion and Conclusion:** Psilocybin demonstrated consistent efficacy in rapidly and sustainably reducing depressive symptoms in individuals with MDD, including treatment-resistant cases. Clinical trials reported improvements comparable or potentially superior to other antidepressants such as escitalopram, esketamine and other psychedelics, with benefits lasting

several months after just one or two administrations. Despite these promising results and a favorable tolerability profile, psilocybin use should be restricted to supervised clinical settings due to potential risks such as transient suicidal ideation. Observed methodological limitations, such as small sample sizes and biases inherent to the psychedelic experience, highlight the need for larger-scale studies with longer follow-up periods to consolidate current evidence and ensure the safety and efficacy of therapeutic applications.

**Keywords:** Psilocybin, Major Depressive Disorder, Psychedelics, Antidepressants

**Lista de abreviaturas e Siglas:**

**HAM-D** - Hamilton Depression Rating Scale

**IDB** - Inventário de Depressão de Beck

**ISRS** - Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

**QIDS-RS** - Quick Inventory of Depressive Symptomatology

**MADRS** - Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

**PPPIA** – Perturbação persistente da percepção induzida por alucinógenos

**PDM** - Perturbação Depressiva Major

**5-HT** - 5-Hidroxitriptamina

## Índice

|                                         |           |
|-----------------------------------------|-----------|
| <b>Introdução .....</b>                 | <b>12</b> |
| <b>Enquadramento Teórico .....</b>      | <b>13</b> |
| <b>Resultados .....</b>                 | <b>17</b> |
| <b>Discussão .....</b>                  | <b>24</b> |
| <b>Conclusão .....</b>                  | <b>26</b> |
| <b>Referências bibliográficas .....</b> | <b>27</b> |

## Introdução

A Perturbação Depressiva Major (PDM) é uma condição psiquiátrica prevalente, afetando aproximadamente 280 milhões de pessoas em todo o mundo e sendo uma das principais causas de incapacidade<sup>1,2</sup>. Caracteriza-se por episódios de humor deprimido e perda de interesse ou prazer, frequentemente acompanhados por alterações no apetite, distúrbios do sono, fadiga e ideação suicida<sup>1</sup>. Apesar das diversas opções terapêuticas disponíveis, quer farmacológicas (por exemplo com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) quer psicoterapêuticas (psicoterapia cognitivo-comportamental), cerca de 30% dos pacientes não responde adequadamente aos tratamentos convencionais, evidenciando a necessidade de novas abordagens<sup>2,3</sup>.

Neste contexto, a psilocibina, um composto psicadélico presente em cogumelos do género *Psilocybe*, tem sido alvo de crescente interesse científico devido ao seu potencial terapêutico na depressão resistente ao tratamento<sup>2,4</sup>. A substância atua predominantemente como um agonista dos recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>, promovendo alterações na conectividade cerebral que podem facilitar a reestruturação cognitiva e emocional. Vários ensaios clínicos recentes sugerem que a psilocibina pode induzir remissões rápidas e sustentadas dos sintomas depressivos, com efeitos benéficos observados em escalas validadas, como a Escala de Hamilton para a Depressão (HAM-D) e a Escala de Montgomery-Asberg para a Depressão (MADRS)<sup>5,6</sup>.

O objetivo desta dissertação é realizar uma revisão narrativa da literatura para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da psilocibina no tratamento da PDM, considerando os estudos mais recentes e metodologicamente rigorosos. Para tal, serão analisados ensaios clínicos e estudos observacionais publicados nos últimos 20 anos, priorizando fontes que utilizem medidas padronizadas de avaliação da sintomatologia depressiva.

## **Enquadramento Teórico**

### **Perturbação Depressiva Major:**

A PDM é uma condição psiquiátrica prevalente, caracterizada por episódios persistentes de humor deprimido, perda de interesse ou prazer em atividades diárias e uma variedade de sintomas emocionais e físicos que afetam significativamente a capacidade funcional do indivíduo<sup>3,5</sup>. Vários estudos indicam que fatores genéticos e ambientais contribuem para a etiologia da PDM, sendo que eventos de vida stressantes desempenham um papel significativo no desencadeamento de episódios depressivos<sup>7,8</sup>, embora a exposição a estes eventos também possa ser parcialmente influenciada por fatores genéticos, por exemplo através de traços herdáveis que afetem o comportamento do indivíduo e o ambiente em que este se insere<sup>8</sup>.

A compreensão da PDM é essencial para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas eficazes, especialmente considerando a sua alta prevalência e o impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados. A identificação de fatores de risco, como eventos de vida stressantes e predisposição genética, é crucial para a implementação de estratégias preventivas e terapêuticas direcionadas<sup>3</sup>.

### **Critérios Diagnósticos (DSM-5)**

De acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5), para o diagnóstico de um episódio depressivo major, é necessário que pelo menos cinco dos seguintes sintomas estejam presentes durante um período mínimo de duas semanas, representando uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas deve ser humor deprimido ou perda de interesse ou prazer<sup>9</sup>:

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias.
2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades, na maior parte do dia.
3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta, ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.
4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias.
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada.

8. Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias.
9. Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida sem um plano específico ou tentativa de suicídio.

Estes sintomas devem causar sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. Além disso, os sintomas não devem ser atribuídos aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica e não devem ser mais bem explicados por outro transtorno mental. A ocorrência de um episódio maníaco ou hipomaníaco exclui o diagnóstico de PDM, sendo mais indicativo de perturbação afetiva bipolar<sup>10</sup>.

### **Avaliação da Gravidade da Depressão**

A avaliação da gravidade dos sintomas depressivos é um componente fundamental tanto para o diagnóstico inicial como para o acompanhamento da resposta ao tratamento. Existem várias escalas validadas para quantificar a intensidade da depressão, permitindo uma abordagem mais objetiva e comparável entre estudos clínicos<sup>11</sup>.

A *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) é uma das escalas mais utilizadas na prática clínica e na investigação para medir a gravidade da depressão. Avalia 21 itens, focando-se em sintomas psicológicos e somáticos, como humor deprimido, insónia e alterações físicas, no entanto apenas os primeiros 17 itens sejam usados para calcular a pontuação total, pois refletem os sintomas nucleares da perturbação<sup>11</sup>.

A *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) é uma adaptação da HAM-D e é uma alternativa que enfatiza alterações no humor e na cognição, contendo 10 itens, sendo particularmente sensível na avaliação das mudanças no estado depressivo ao longo do tratamento. Comparativamente à HAM-D, a MADRS tende a minimizar a influência de sintomas físicos como distúrbios do sono e alterações do apetite<sup>11</sup>.

O *Inventário de Depressão de Beck* (IDB) é uma escala de autoavaliação amplamente utilizada, que avalia sintomas afetivos, cognitivos e somáticos da depressão através de 21 itens respondidos em formato de escolha-múltipla. Demora aproximadamente 10 minutos, sendo particularmente útil em ambientes não clínicos e em populações gerais para rastreio e monitorização da sintomatologia depressiva<sup>11</sup>.

O *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS), disponível em versões para avaliação clínica (QIDS-C) ou autoaplicadas (QIDS-SR), é uma ferramenta breve que avalia os principais

domínios da depressão de acordo com os critérios do DSM, sendo especialmente útil pela sua rapidez de aplicação e boa sensibilidade para mudanças ao longo do tratamento<sup>12</sup>.

Estas ferramentas complementam-se, podendo ser escolhidas conforme o objetivo clínico ou da investigação<sup>11</sup>.

### **Psilocibina:**

A psilocibina é um alcaloide psicadélico presente em várias espécies de cogumelos do género *Psilocybe*<sup>13,14</sup>, que tem vindo a ser cada vez mais estudada pelo seu potencial terapêutico na PDM entre outras condições psiquiátricas<sup>2,4</sup>. Após ingestão oral, a psilocibina é rapidamente metabolizada pelo fígado em psilocina, o seu metabolito ativo<sup>13,15</sup>, o qual possui uma estrutura química semelhante à da serotonina, permitindo-lhe atuar como um agonista parcial dos recetores serotoninérgicos, com afinidade elevada para os recetores 5-HT<sub>2A</sub>, cuja ativação no córtex pré-frontal promove alterações na dinâmica cerebral, como aumento da conectividade funcional e diminuição da atividade da *default mode network* (DMN)<sup>13,15,16</sup>. Esta modulação é considerado um dos principais mecanismos antidepressivos da psilocibina<sup>17</sup>.

Além dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>, a psilocina também interage com os recetores 5-HT<sub>1D</sub> e 5-HT<sub>2C</sub><sup>15</sup>, e pode aumentar a disponibilidade de dopamina no sistema mesolímbico, o que contribui para efeitos antidepressivos e explica o seu baixo potencial aditivo<sup>18,19</sup>.

Estudos neuroimagiológicos mostraram aumento do metabolismo da glicose em regiões corticais e maior concentração de glutamato via ativação de recetores AMPA, associada à manutenção de funções cognitivas<sup>13</sup>.

Por fim, a psilocibina modula o processamento emocional, aumentando a resposta da amígdala a estímulos positivos, o que contribui para a melhoria dos sintomas depressivos e redução da anedonia<sup>20-22</sup>.

Apesar do seu perfil de segurança favorável, a psilocibina pode provocar efeitos adversos como náuseas, vômitos, cefaleias, midríase, alterações sensoriais intensas e, em alguns casos, episódios de grande angústia ou psicose transitória<sup>13,23,24</sup>. Há ainda o risco de desenvolver um quadro de Perturbação Persistente da Percepção Induzida por Alucinógenos (PPPIA), caracterizado por alterações percetivas crónicas que podem comprometer a qualidade de vida<sup>25</sup>. A utilização recreativa pode também associar-se a experiências psicadélicas adversas e, raramente, a toxicidade por ingestão acidental de espécies de cogumelos tóxicos<sup>13,23</sup>. Embora o

potencial de dependência física seja muito baixo, recomenda-se a administração da psilocibina apenas em contexto clínico supervisionado, sobretudo em indivíduos com antecedentes de psicose<sup>13,26</sup>.

## Resultados

### 1. Eficácia da Psilocibina na Redução dos Sintomas Depressivos

#### 1.1. Eficácia da administração isolada de psilocibina

Vários estudos demonstraram uma redução significativa dos sintomas depressivos após a administração de psilocibina em doentes com PDM, especialmente naqueles com depressão resistente ao tratamento:

**Carhart-Harris et al. (2016)**, conduziram um estudo de viabilidade aberto, não controlado, em que 12 pacientes com PDM resistente ao tratamento que receberam 2 administrações orais de psilocibina acompanhada por apoio psicológico: uma dose baixa de 10 mg no primeiro dia (considerada uma sessão de segurança), seguida por uma dose terapêutica de 25 mg, sete dias depois. O protocolo não incluiu doses de manutenção, tratando-se assim de um regime de tratamento agudo com duas sessões únicas espaçadas por uma semana. A resposta terapêutica foi avaliada principalmente uma semana após a dose de 25 mg, com *follow-up* adicional por três meses.

Após uma semana de tratamento, observou-se uma redução significativa das pontuações na escala de HAM-D que passou de uma média inicial de 21,4 ( $\pm 4,5$ ) para 7,5 ( $\pm 6,9$ ), correspondendo a uma redução de aproximadamente 65,0%, e da MADRS que passou de uma média inicial de 31,0 ( $\pm 5,0$ ) para 9,7 ( $\pm 9,8$ ), correspondendo a uma redução de aproximadamente 68,7%<sup>27</sup>.

**Davis et al. (2021)**, realizaram um ensaio clínico randomizado, duplamente-cego com grupo de controlo em lista de espera em 24 pacientes com PDM. Os participantes foram separados aleatoriamente num grupo de tratamento imediato e num grupo de tratamento tardio que recebeu o mesmo tratamento após 8 semanas. O grupo de tratamento imediato teve 2 sessões de administração de psilocibina por via oral, uma dose moderadamente alta (20 mg / 70 kg) na primeira sessão e uma dose elevada (30 mg / 70 kg) na segunda, separadas por cerca de 1 semana e meia. O protocolo foi exclusivamente de tratamento agudo, sem doses de manutenção ou administração contínua. Cada sessão foi precedida por 8 horas de preparação psicológica e seguida por sessões de acompanhamento terapêutico.

Observou-se uma redução significativa da pontuação na escala GRID-HAMD no grupo tratado imediatamente com psilocibina, que passou de uma média inicial de 22,9 ( $\pm 3,6$ ) para 8,0 ( $\pm 7,1$ ) pontos na 5ª semana e para 8,5 ( $\pm 5,7$ ) na 8ª semana. O grupo de tratamento tardio obteve uma

pontuação de 22,5 ( $\pm 4,4$ ); 23,8 ( $\pm 5,4$ ) e 23,5 ( $\pm 6,0$ ) pontos na 1ª, 5ª e 8ª semanas respetivamente.

Após a segunda administração de psilocibina em ambos os grupos, 17 dos 24 participantes (71%) demonstraram uma redução superior a 50% da pontuação na escala GRID-HAMD na 1ª semana respetiva de cada grupo, verificando-se o mesmo nível de redução na 4ª semana. Na 1ª semana 14 dos 24 participantes (58%) e na 4ª semana 13 dos 24 participantes (54%) atingiram os critérios para remissão completa da sintomatologia depressiva. A remissão foi definida como uma pontuação igual ou inferior a 7 na escala de GRID-HAMD.

Já a escala QIDS-SR demonstrou uma redução da pontuação de 16,7 ( $\pm 3,5$ ) pontos em D0 para 6,3 ( $\pm 4,4$ ) em D1 e para 6,0 ( $\pm 5,7$ ) na 4ª semana pós-segunda administração de psilocibina em cada grupo<sup>2</sup>.

**Goodwin et al. (2022)**, realizaram um ensaio clínico randomizado, duplamente-cego e multicêntrico, com o objetivo de avaliar o efeito de uma única dose de 1mg (grupo de controlo), 10mg ou 25mg de psilocibina em 233 pacientes com PDM que foram distribuídos aleatoriamente por três grupos paralelos. Não houve qualquer regime de doses repetidas ou manutenção farmacológica com psilocibina durante as 12 semanas de seguimento.

A pontuação inicial na escala MADRS foram 32,7 ( $\pm 6,3$ ), 33,0 ( $\pm 6,3$ ) e 31,9 ( $\pm 5,4$ ) pontos para os grupos de 1mg, 10mg e 25mg respetivamente. À 3ª semana verificou-se uma redução de -5,4 ( $\pm 1,4$ ) -7,9 ( $\pm 1,4$ ) e -12 ( $\pm 1,3$ ) para os grupos de 1mg, 10mg e 25mg respetivamente.

Em relação à remissão da sintomatologia depressiva, esta foi definida como uma pontuação igual ou inferior a 10 na escala MADRS e verificou-se em 18%, 19% e 29% dos participantes dos grupos de 1mg, 10mg e 25mg respetivamente na 3ª semana e de 10%, 5% e 20% na 12ª semana<sup>28</sup>.

**Ross et al. (2016)**, realizaram um ensaio clínico duplamente-cego, controlado, randomizado e cruzado, em 29 doentes com sintomas depressivos e ansiosos associados ao diagnóstico de neoplasia em estadio avançado. Os participantes foram divididos em dois grupos: um recebeu inicialmente uma dose de psilocibina (0,3 mg/kg) e o outro placebo (250 mg de niacina), trocando as substâncias na 7ª semana. A ordem de administração foi aleatória. A psilocibina foi administrada numa única toma por sessão, sem regime de manutenção.

Os resultados mostraram uma redução significativa dos sintomas depressivos no grupo que recebeu psilocibina na primeira fase, com melhorias evidentes desde o 1.º dia e mantidas até à 7ª semana (IDB:  $d = 0,82$  a 1,10). Após a troca, o segundo grupo atingiu uma taxa de remissão

de 60%, enquanto o primeiro grupo manteve uma remissão de 80% (definida como uma redução  $\geq 50\%$  e  $IDB \leq 12$ )<sup>29</sup>.

## **1.2. Eficácia da administração de psilocibina versus administração de outras substâncias**

**Carhart-Harris et al. (2021)**, compararam a eficácia terapêutica da psilocibina com a do escitalopram em 59 pacientes num ensaio clínico randomizado, duplamente-cego e comparativo.

O grupo da psilocibina recebeu duas sessões de administração oral de 25 mg, separadas por três semanas e complementadas com apoio psicológico. Entre as sessões, e até ao final das 6 semanas, os participantes tomaram diariamente cápsulas de placebo. O grupo do escitalopram, por sua vez, recebeu 1 mg de psilocibina nas mesmas datas (considerada uma dose inativa), e iniciou uma administração diária oral de escitalopram: 10 mg por dia nas primeiras 3 semanas e 20 mg por dia nas últimas 3 semanas, mantendo desta forma uma exposição contínua ao escitalopram ao longo das 6 semanas do estudo.

Embora a psilocibina tenha apresentado reduções numéricas superiores dos sintomas depressivos em comparação com o escitalopram, não se observaram diferenças estatisticamente significativas no *outcome* primário (QIDS-SR-16). No entanto, registaram-se melhorias mais acentuadas nos *outcomes* secundários (HAM-D-17 e MADRS) no grupo da psilocibina. Após 6 semanas, a administração de psilocibina resultou em reduções médias de -8,0 ( $\pm 1,0$ ); -10,5 ( $\pm 1,0$ ) e -14,4 ( $\pm 1,7$ ) pontos nas escalas QIDS-SR-16, HAM-D-17 e MADRS, respetivamente, enquanto que a administração de escitalopram levou a reduções médias de -6,0 ( $\pm 1,0$ ); -5,1 ( $\pm 1,0$ ) e -7,2 ( $\pm 1,7$ ), respetivamente<sup>4</sup>.

**Psiuk et al. (2022)**, realizaram uma revisão sistemática comparando a eficácia antidepressiva da psilocibina com a da escetamina em 12 ensaios clínicos randomizados e controlados publicados nos últimos 10 anos, incluindo apenas participantes humanos. 3 destes estudos analisaram a psilocibina e 9 a escetamina, incluindo um número superior a 1700 participantes. Nos estudos com psilocibina, os participantes tinham PDM ou depressão associada a doenças terminais. Os ensaios clínicos incluídos nesta revisão sistemática relacionados com a psilocibina correspondem aos estudos já descritos de **Griffiths et al. (2016)**, **Ross et al. (2016)** e **Carhart-Harris et al. (2021)**.

Nos estudos com escetamina, os participantes apresentavam depressão resistente ao tratamento e em alguns casos ideação suicida ativa. A escetamina foi administrada por via

intranasal em doses de 84mg ou doses flexíveis com uma dosagem de 56 até 84 mg, dependendo do ensaio, duas vezes por semana durante 2 a 4 semanas, em conjunto com antidepressivos orais diariamente incluindo duloxetina, escitalopram, sertralina, venlafaxina, paroxetina e mirtazapina

A psilocibina reduziu significativamente os sintomas depressivos no primeiro dia após a administração, com efeitos mantidos até 6 a 8 meses. As taxas de resposta oscilaram entre 70 a 92%, e as de remissão entre 57% a 80%. Os efeitos adversos mais comuns foram ansiedade transitória, cefaleias e náuseas, todos de carácter leve e autolimitado.

A escetamina apresentou redução significativa dos sintomas depressivos entre 2 a 24 horas após a administração, sustentadas por até 7 semanas. AS taxas de resposta variaram entre 27 a 69,3% e as de remissão entre 17,5 e 52,5%. Os efeitos adversos mais frequentes incluíram dissociação, tonturas, náuseas e aumento da pressão arterial, sendo descritos casos isolados de efeitos graves como ideação suicida ou agravamento dos sintomas depressivos<sup>30</sup>.

**Hsu et al. (2024)**, realizaram uma revisão sistemática e meta-análise em rede bayesiana que incluiu 19 ensaios clínicos randomizados, totalizando 811 participantes tratados com psicadélicos orais, incluindo psilocibina (<20 mg e ≥20 mg), LSD, MDMA (<100mg e ≥100mg), ayahuasca e 1968 tratados com escitalopram (doses de 10mg e 20mg). A análise comparou a eficácia das diferentes intervenções com monoterapia oral dos diversos psicadélicos, sem uso concomitante de antidepressivos, em adultos com sintomas depressivos, através da variação da pontuação na escala HAMD-17.

Todos os psicadélicos testados, exceto doses de MDMA inferiores a 100 mg, mostraram melhorias clinicamente relevantes (definidas como uma redução de pelo menos 3 pontos na escala HAMD-17) em comparação com placebo dos ensaios de psicadélicos. A psilocibina (≥20 mg) foi a intervenção mais eficaz, com uma redução média de 10,3 (IC95% -12,4 a -8,0). Ayahuasca, LSD, MDMA (≥100 mg) e psilocibina (<20 mg) também apresentaram efeitos significativos.

Quando comparados com o placebo utilizado nos ensaios com escitalopram, apenas a psilocibina ≥20 mg manteve um efeito clinicamente significativo (-6,5; IC95% -9,6 a -3,2). Ambas as dosagens de escitalopram (10 mg e 20 mg) tiveram efeitos mais modestos (cerca de -1,8).

Em participantes com PDM, os melhores resultados foram observados com psilocibina ≥20 mg (-6,8; IC95% -3,8 a -9,7) e ayahuasca (-5,4; IC95% -10,6 a -0,0).

Em comparações diretas, a psilocibina ≥ 20 mg foi superior às doses de 10 mg e 20 mg do escitalopram, ao MDMA ≥ 100 mg e à psilocibina < 20 mg.

Nenhuma intervenção apresentou maior risco de efeitos adversos graves ou de descontinuação do tratamento em relação ao placebo<sup>31</sup>.

### **1.3. Eficácia da administração de psilocibina concomitantemente com outros ISRSs**

**Goodwin et al. (2023)**, realizaram um ensaio clínico de fase II, aberto e exploratório, com o objetivo de avaliar a eficácia de uma única administração de 25 mg psilocibina em doentes que já estavam a tomar ISRSs há pelo menos 6 semanas. Os participantes continuaram a tomar os seus ISRSs durante todo o estudo sem interrupção. A sessão de administração decorreu num ambiente controlado com acompanhamento terapêutico e foi precedida por três sessões preparatórias.

Observou-se uma redução da pontuação na escala MADRS de uma média inicial de 31,7 ( $\pm 5,8$ ) para 16,8 ( $\pm 11,2$ ), correspondendo a uma redução de aproximadamente 53,0%.

À 3ª semana 8 (42,1%) dos participantes demonstraram uma redução da pontuação na escala MADRS superiores a 50%, os mesmos participantes também se encontraram nos critérios de remissão da sintomatologia depressiva, definida como uma pontuação inferior a 10 na escala de MADRS neste estudo<sup>32</sup>.

## **2. Duração dos Efeitos Terapêuticos**

**Carhart-Harris et al. (2018)**, realizaram um estudo aberto de viabilidade com 20 pacientes com PDM, com o objetivo de avaliar os efeitos antidepressivos da psilocibina ao longo de 6 meses. Foram administradas duas doses orais únicas de 10 mg e 25 mg de psilocibina, separadas por um intervalo de 1 semana, com acompanhamento psicológico prévio, durante e após cada sessão. Não foi prevista a administração contínua ou de manutenção. Os sintomas depressivos foram avaliados após a segunda dose nas semanas 1, 2, 3 e 5, bem como nos meses 3 e 6. Foi reportada uma redução significativa dos sintomas depressivos, através da sua avaliação pelas escalas QIDS-SR16, HAM-D, IDB entre outras. A magnitude do efeito foi expressiva nas primeiras semanas, com valores de Cohen's entre 2,2 e 2,3, indicando um impacto substancial. Embora o efeito tenha atenuado ligeiramente ao longo do tempo, manteve-se significativo aos 6 meses (Cohen's  $d = 1,4$ )<sup>33</sup>.

**Giffiths et al. (2016)**, conduziram um ensaio cruzado, randomizado e duplamente-cego para avaliar os efeitos de uma dose alta de psilocibina (22 mg/70 kg) em comparação com placebo (1 mg/70 kg) em pacientes com sintomas depressivos, utilizando a escala GRID-HAMD-17 e o IDB. Os grupos foram escolhidos aleatoriamente, o grupo 1 recebeu primeiro a dose mais alta e, cinco semanas depois, a dose mais baixa; o grupo 2 recebeu o esquema inverso. Não houve qualquer regime de doses repetidas ou manutenção farmacológica após as duas administrações.

O grupo 1 tratado inicialmente com a dose alta de psilocibina mostrou uma redução significativa da pontuação na escala GRID-HAMD-17 após a primeira dose, de 22.84 ( $\pm 0.97$ ) para 6.64 ( $\pm 1.04$ ), enquanto o grupo 2 teve uma redução menor, 22.32 ( $\pm 0.88$ ) para 14.80 ( $\pm 1.45$ ). Após o cruzamento, a pontuação permaneceu baixa em ambos os grupos, mantendo uma redução significativa por até 6 meses, com 6.95 ( $\pm 1.24$ ) e 6.23 ( $\pm 1.30$ ) pontos para os grupos 1 e 2 respectivamente, com um efeito combinado de  $d = 2.98$ .

Em relação à pontuação no IDB, o grupo com psilocibina apresentou uma redução significativa de 17.77 ( $\pm 1.61$ ) para 7 ( $\pm 1.39$ ) pontos, enquanto o placebo teve uma redução menor de 18.40 ( $\pm 1.09$ ) para 12.92 ( $\pm 1.58$ ). Após 6 meses, a redução dos sintomas depressivos permaneceu significativa no grupo psilocibina, com um efeito combinado de  $d = 1.63^{34}$ .

**Gukasyan et al. (2022)**, avaliaram a eficácia e segurança da terapia assistida por psilocibina em pacientes com perturbação depressiva moderada a grave através de um ensaio clínico controlado randomizado. O estudo incluiu 24 participantes que receberam duas doses de psilocibina (20 mg/70 kg e 30 mg/70 kg) administradas com intervalo de duas semanas e acompanhadas com suporte psicoterapêutico. Não houve qualquer regime de doses repetidas, manutenção farmacológica ou administração contínua após estas duas sessões. O seguimento clínico estendeu-se por 12 meses, com avaliações da sintomatologia depressiva aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento.

Os valores médios na escala GRID-HAMD apresentaram uma redução progressiva aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento, com efeitos muito elevados ( $d = 2.0$ ,  $2.6$  e  $2.4$ , respectivamente). As taxas de remissão dos sintomas no QIDS (QIDS  $\leq 5$ ) foram de 58%, 67% e 67% nesses períodos, enquanto no IDB -II (IDB -II  $\leq 9$ ) foram de 58%, 75% e 75%. Não foram registados eventos adversos graves relacionados com a psilocibina no seguimento a longo prazo<sup>35</sup>.

### 3. Segurança e Efeitos Adversos

No ensaio clínico realizado por **Goodwin et al. (2022)**, descrito anteriormente, foram reportados efeitos adversos em 84%, 75% e 72% dos participantes dos grupos de 25 mg, 10 mg e 1 mg de psilocibina respectivamente. Os efeitos mais comuns no grupo de 25 mg no dia da administração foram cefaleia (24%), náuseas (22%), tonturas (6%) e fadiga (6%). Efeitos adversos graves no dia 1 foram observados em 4%, 8% e 1% dos grupos de 25 mg, 10 mg e 1 mg respectivamente. Do dia 2 até à semana 3, os efeitos graves incluíram ideação suicida e comportamento autolesivo intencional, especialmente no grupo de 25 mg (9%) e 10 mg (7%). Desde a 3ª semana até à 12ª semana, os efeitos secundários graves diminuíram, sendo reportados em 3% do grupo de 25 mg e 4% do grupo de 10 mg. Não foram observados efeitos adversos graves no grupo de 1 mg após a semana 3. A ideação suicida foi reportada por 27%, 36% e 24% nos grupos de 25 mg, 10 mg e 1 mg respectivamente no início do estudo. Não houve alterações significativas nos sinais vitais, testes laboratoriais ou eletrocardiogramas durante o estudo<sup>28</sup>.

**Carhart-Harris et al. (2021)**, não observaram efeitos adversos graves em nenhum dos grupos, no ensaio clínico previamente descrito. A percentagem de participantes que relataram efeitos adversos foi semelhante: 87% no grupo da psilocibina e 83% no grupo do escitalopram. No grupo da psilocibina, os efeitos mais comuns foram cefaleia (67%) e náuseas (27%), enquanto no grupo do escitalopram, os mais prevalentes foram cefaleia (52%), náuseas (31%) e fadiga (24%). Não houve relatos de alterações perceptivas visuais, sintomas psicóticos ou comportamentos de dependência em nenhum dos grupos. A psilocibina foi associada a menos efeitos adversos relacionados com a ansiedade (0%) e xerostomia (0%), em comparação com o escitalopram (14% para ambos)<sup>4</sup>.

No ensaio clínico previamente descrito por **Ross et al. (2016)**, não foram identificados efeitos adversos graves associados à psilocibina ou à niacina. Nenhum participante necessitou de medicação durante as sessões devido a efeitos adversos psiquiátricos, e não houve casos de dependência, psicose prolongada, PPPIA ou hospitalização psiquiátrica. Os efeitos adversos mais comuns foram aumentos ligeiros e temporários da pressão arterial e frequência cardíaca (76%), cefaleias (28%) e náuseas (14%). Foram também registados episódios transitórios de ansiedade (17%) e sintomas psicóticos ligeiros (7%), incluindo 1 caso de ideação paranoide e outro de alteração transitória do pensamento<sup>29</sup>.

## Discussão

Os resultados dos estudos analisados nesta revisão reforçam o potencial terapêutico da psilocibina no tratamento da PDM, especialmente em populações resistentes ao tratamento. Os ensaios clínicos demonstraram reduções significativas nos sintomas depressivos, muitas vezes superiores às observadas com antidepressivos tradicionais, com efeitos terapêuticos rápidos e sustentados.

A eficácia da administração isolada da psilocibina foi evidenciada em vários estudos, com reduções substanciais nas escalas de avaliação da depressão, como a HAM-D, MADRS e QIDS-SR. Os estudos de **Carhart-Harris et al. (2016)**, **Davis et al. (2021)**, **Goodwin et al. (2022)** e **Ross et al. (2016)**, demonstraram taxas elevadas de remissão num curto espaço de tempo, que se mantiveram semanas após a administração. Estes achados sugerem que a psilocibina pode oferecer vantagens importantes em relação aos tratamentos convencionais, que geralmente requerem semanas para atingir eficácia terapêutica<sup>5,27,29,36</sup>.

Além disso, o efeito da psilocibina parece ser duradouro, com vários estudos relatando benefícios mantidos por meses após uma ou duas administrações únicas, como observado por **Carhart-Harris et al. (2018)** e **Gukasyan et al. (2022)**. A persistência dos efeitos da psilocibina poderá permitir uma redução da necessidade de terapêuticas prolongadas e contínuas, promovendo a adesão terapêutica e melhorando a qualidade de vida dos pacientes<sup>33,35</sup>.

Comparativamente ao escitalopram, no ensaio clínico de **Carhart-Harris et al. (2021)**, a psilocibina apresentou resultados superiores na redução dos sintomas depressivos, sugerindo que a sua eficácia não apenas iguala, mas em certos casos ultrapassa a dos tratamentos antidepressivos convencionais. Este resultado foi particularmente notável na rapidez da resposta<sup>4</sup>.

Em comparação à escetamina, a revisão sistemática de **Psiuk et al. (2022)** fornece uma análise demonstrando que, embora ambas apresentem início rápido de ação, a psilocibina se associa a taxas superiores de resposta (70–92%) e remissão (57–80%), com efeitos mantidos por até 8 meses, em contraste com o efeito mais curto da escetamina (até 7 semanas). Além disso, os efeitos adversos da psilocibina foram geralmente leves e autolimitados, enquanto a escetamina foi associada a maior incidência de dissociação, hipertensão e, em alguns casos, ideação suicida ou agravamento da depressão<sup>30</sup>.

A meta-análise conduzida por **Hsu et al. (2024)** mostrou que as dosagens mais elevadas de psilocibina ( $\geq 20$  mg) foram a intervenção mais eficaz entre todos os psicadélicos, tal como em

relação ao escitalopram. Notavelmente, foi a única substância que demonstrou superioridade estatística face ao placebo usado nos ensaios com escitalopram, reforçando a sua eficácia mesmo em comparação com este antidepressivo. A ausência de aumento do risco de efeitos adversos graves entre os grupos tratados com psilocibina também foi um achado consistente<sup>31</sup>.

Estas evidências posicionam a psilocibina como uma alternativa promissora e potencialmente superior a vários fármacos disponíveis atualmente, quer em termos de eficácia, quer de duração do efeito. A sua ação rápida e prolongada poderá permitir reduzir a carga terapêutica e melhorar a adesão dos pacientes, sobretudo daqueles que não respondem às terapias convencionais.

Quanto à segurança, embora a maioria dos eventos adversos relatados tenha sido ligeira a moderada e autolimitada (por exemplo, cefaleia, náuseas, tontura), foram reportados episódios de ideação suicida e comportamento autolesivo em alguns participantes, principalmente nas semanas subsequentes à administração. Esta observação reforça a necessidade de administração supervisionada em ambiente clínico controlado, com monitorização adequada no seguimento pós-tratamento<sup>4,29,36</sup>.

As limitações dos estudos analisados incluem o tamanho relativamente pequeno das amostras, a dificuldade em realizar ensaios duplo-cegos perfeitos devido aos efeitos subjetivos evidentes da psilocibina, e a curta duração de seguimento na maioria dos ensaios. Além disso, existe uma escassez de ensaios clínicos que comparem diretamente a psilocibina com antidepressivos convencionais. Estes fatores limitam a generalização dos achados, reforçando a necessidade de estudos adicionais, com amostras maiores, seguimentos mais prolongados e comparação com diferentes antidepressivos.

Por fim, a influência do suporte psicoterapêutico concomitante é uma variável importante a considerar, pois pode potencializar os efeitos da psilocibina. Assim, a eficácia observada pode não ser atribuível unicamente à substância, mas à interação entre a experiência psicadélica e o contexto terapêutico estruturado.

## **Conclusão**

A psilocibina demonstrou um potencial terapêutico relevante na PDM, especialmente em casos de depressão resistente ao tratamento. Os estudos analisados revelam reduções rápidas e sustentadas dos sintomas depressivos após uma ou duas administrações, com efeitos que se mantêm por várias semanas ou meses.

Comparando com outros antidepressivos, a psilocibina mostrou eficácia igual ou superior, com início de ação mais rápido e efeitos mais prolongados após uma ou duas administrações. As taxas de resposta e remissão observadas foram geralmente mais elevadas do que as obtidas com escetamina e escitalopram, sugerindo que a psilocibina poderá representar uma alternativa terapêutica mais eficaz em alguns casos de depressão resistente.

Além disso, também demonstrou uma maior redução dos sintomas depressivos em relação a outros psicadélicos como MDMA, LSD e Ayahuasca destacando a sua importância dentro da terapia psicadélica.

Apesar destes resultados promissores, a administração da psilocibina deve continuar a ser realizada em contexto clínico controlado, com protocolos de segurança rigorosos, dada a possibilidade de efeitos adversos como ansiedade transitória, cefaleia e, em casos isolados, ideação suicida.

A sua integração na prática clínica deve ser feita com prudência, e sustentada por ensaios clínicos de maior escala, com comparadores ativos, seguimento prolongado e avaliação robusta da relação benefício-risco.

## Referências bibliográficas

1. Mental disorders. Accessed April 1, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
2. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial | Depressive Disorders | JAMA Psychiatry | JAMA Network. Accessed March 22, 2025. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2772630>
3. Cui L, Li S, Wang S, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Sig Transduct Target Ther*. 2024;9(1):1-32. doi:10.1038/s41392-024-01738-y
4. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15):1402-1411. doi:10.1056/NEJMoa2032994
5. Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):481-489. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3285
6. Yao Y, Guo D, Lu TS, et al. Efficacy and safety of psychedelics for the treatment of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2024;335:115886. doi:10.1016/j.psychres.2024.115886
7. Andrews G, Tennant C. Life event stress and psychiatric illness. *Psychol Med*. 1978;8(4):545-549. doi:10.1017/S0033291700018754
8. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression. *American Journal of Psychiatry*. Published online June 1, 1999. doi:10.1176/ajp.156.6.837
9. Tolentino JC, Schmidt SL. DSM-5 Criteria and Depression Severity: Implications for Clinical Practice. *Front Psychiatry*. 2018;9:450. doi:10.3389/fpsy.2018.00450
10. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5*. Artmed; 2021.
11. Snaith R, Taylor C. Rating scales for depression and anxiety: a current perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1985;19(S1):17S-20S. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb02737.x
12. Liu R, Wang F, Liu S, et al. Reliability and Validity of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology—Self-Report Scale in Older Adults With Depressive Symptoms. *Front Psychiatry*. 2021;12:686711. doi:10.3389/fpsy.2021.686711
13. Lowe H, Toyang N, Steele B, et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules*. 2021;26(10):2948. doi:10.3390/molecules26102948

14. Wojtas A, Gołembiowska K. Molecular and Medical Aspects of Psychedelics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(1):241. doi:10.3390/ijms25010241
15. Nichols DE. Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *J Antibiot*. 2020;73(10):679-686. doi:10.1038/s41429-020-0311-8
16. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(6):2138-2143. doi:10.1073/pnas.1119598109
17. Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, et al. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci*. 2014;8. doi:10.3389/fnhum.2014.00020
18. de Veen BTH, Schellekens ,Arnt F.A., Verheij ,Michel M.M., and Homberg JR. Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017;17(2):203-212. doi:10.1080/14737175.2016.1220834
19. Sakashita Y, Abe K, Katagiri N, et al. Effect of Psilocin on Extracellular Dopamine and Serotonin Levels in the Mesoaccumbens and Mesocortical Pathway in Awake Rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2015;38(1):134-138. doi:10.1248/bpb.b14-00315
20. Stroud JB, Freeman TP, Leech R, et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*. 2018;235(2):459-466. doi:10.1007/s00213-017-4754-y
21. Kraehenmann R, Schmidt A, Friston K, Preller KH, Seifritz E, Vollenweider FX. The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *NeuroImage: Clinical*. 2016;11:53-60. doi:10.1016/j.nicl.2015.08.009
22. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep*. 2017;7(1):13187. doi:10.1038/s41598-017-13282-7
23. Psilocybin and magic mushrooms. January 17, 2019. Accessed April 28, 2025. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/308850>
24. Magic Mushrooms: Everything You've Been Afraid to Ask. Verywell Mind. Accessed April 28, 2025. <https://www.verywellmind.com/what-are-magic-mushrooms-22085>
25. Martinotti G, Santacroce R, Pettorruso M, et al. Hallucinogen Persisting Perception Disorder: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci*. 2018;8(3):47. doi:10.3390/brainsci8030047
26. Byock I. Taking Psychedelics Seriously. *Journal of Palliative Medicine*. 2018;21(4):417-421. doi:10.1089/jpm.2017.0684

27. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(7):619-627. doi:10.1016/S2215-0366(16)30065-7
28. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression | New England Journal of Medicine. Accessed March 22, 2025. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2206443>
29. Ross S, Bossis A, Guss J, 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*. 2016;30(12):1165-1180. doi:10.1177/0269881116675512
30. Psiuk D, Nowak EM, Dycha N, Łopuszańska U, Kurzepa J, Samardakiewicz M. Esketamine and Psilocybin—The Comparison of Two Mind-Altering Agents in Depression Treatment: Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11450. doi:10.3390/ijms231911450
31. Hsu TW, Tsai CK, Kao YC, et al. Comparative oral monotherapy of psilocybin, lysergic acid diethylamide, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, ayahuasca, and escitalopram for depressive symptoms: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2024;386:e078607. doi:10.1136/bmj-2023-078607
32. Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication | Neuropsychopharmacology. Accessed March 22, 2025. <https://www.nature.com/articles/s41386-023-01648-7>
33. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*. 2018;235(2):399-408. doi:10.1007/s00213-017-4771-x
34. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial - Roland R Griffiths, Matthew W Johnson, Michael A Carducci, Annie Umbricht, William A Richards, Brian D Richards, Mary P Cosimano, Margaret A Klinedinst, 2016. Accessed March 27, 2025. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116675513>
35. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. doi:10.1177/02698811211073759
36. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacol*. 2017;42(11):2105-2113. doi:10.1038/npp.2017.84

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

