

ANÁLISE DO USO DE SUBSTÂNCIAS PSICODÉLICAS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

ANALYSIS OF THE USE OF PSYCHEDELIC SUBSTANCES IN THE TREATMENT OF DEPRESSION: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ANÁLISIS DEL USO DE SUSTANCIAS PSICODÉLICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

Diogo Nelson Rodrigues Noronha¹
Flávia Avelino Galvão de Moura²
Gabriel Teixeira Guimarães da Fonseca³
Isabela Cristina Brito de Aquino⁴
Larissa Assumpção Gimenes de Souza⁵
Maurício Cupello Peixoto⁶
Renato Gomes Sobral Barcellos⁷

RESUMO: O estudo buscou analisar o efeito dos psicodélicos como um meio alternativo para o tratamento do transtorno depressivo maior. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura na qual foram selecionados os descritores “psychedelic” “depression” adicionados com o operador booleano “and” entre esses nas bases de dados National Library of Medicine (PUBMED) e na Biblioteca Virtual De Saúde (BVS). Foram utilizados como critérios de inclusão artigos tanto em inglês quanto em português, publicados nos últimos 5 anos, entre 2018-2023, assim como ensaios clínicos controlados. Já os critérios de exclusão consistem em estudos divergentes do tema e encontrados em ambas as plataformas, sendo analisados 17 ensaios clínicos controlados. Foi evidenciado um potencial terapêutico no uso de Psilocibina, Dietilamida do Ácido Lisérgico(LSD), ketamina, Ayahuasca, haja vista que os pacientes apresentaram uma melhora clínica dos sintomas de depressão, além disso foi observada uma redução nos escores de avaliação e também foi observado uma melhora em pacientes com quadros de resistência ao tratamento vigente. No entanto, ainda faz-se necessário aprofundar mais nas pesquisas pois não se tem evidências científicas o suficiente que corroborem com o uso terapêutico definitivo dos psicodélicos no tratamento da depressão.

4484

Palavras-chave: Psicodélicos. Depressão. Tratamento.

¹Acadêmico de medicina da Universidade de Vassouras.

²Enfermeira pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO); Especialista em Saúde da Família pelo Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da Família da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz); acadêmica de medicina pela Universidade de Vassouras.

³Acadêmico de medicina da Universidade de Vassouras.

⁴Acadêmica de medicina da Universidade de Vassouras.

⁵Farmacêutica pela UFRJ, biomédica pela Uniasselvi, pós-graduada em farmácia clínica e hospitalar e acadêmica do ciclo clínico de medicina na Universidade de Vassouras.

⁶Graduado em enfermagem, mestrado e doutorado em biologia pela UERJ.

⁷DR em Geoquímica Ambiental.

ABSTRACT: The study sought to analyze the effect of psychedelics as an alternative means of treating major depressive disorder. This is an integrative literature review in which the descriptors “psychedelic” “depression” were selected, added with the Boolean operator “and” among these in the National Library of Medicine (PUBMED) and Virtual Health Library (VHL) databases. The inclusion criteria were articles in both English and Portuguese, published in the last 5 years, between 2018-2023, as well as controlled clinical trials. The exclusion criteria consist of studies differing from the topic and found on both platforms, with 17 controlled clinical trials being analyzed. A therapeutic potential was evidenced in the use of Psilocybin, Lysergic Acid Diethylamide (LSD), ketamine, Ayahuasca, given that patients showed a clinical improvement in depression symptoms, in addition, a reduction in assessment scores was observed and it was also observed an improvement in patients with resistance to current treatment. However, it is still necessary to delve deeper into research as there is not enough scientific evidence to corroborate the definitive therapeutic use of psychedelics in the treatment of depression.

Keywords: Psychedelic. Depression. Treatment.

RESUMEN: El estudio pretendía analizar el efecto de los psicodélicos como medio alternativo para tratar el trastorno depresivo mayor. Se trata de una revisión integrativa de la literatura en la que se seleccionaron los descriptores “psicodélico” “depresión”, agregados con el operador booleano “y” entre estos en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PUBMED) y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Los criterios de inclusión fueron artículos en inglés y portugués, publicados en los últimos 5 años, entre 2018-2023, así como ensayos clínicos controlados. Los criterios de exclusión consisten en estudios diferentes al tema y encontrados en ambas plataformas, analizándose 17 ensayos clínicos controlados. Se evidenció un potencial terapéutico en el uso de Psilocibina, Dietilamida del Ácido Lisérgico (LSD), ketamina, Ayahuasca, dado que los pacientes mostraron una mejoría clínica en los síntomas de depresión, además, se observó una reducción en los puntajes de evaluación y también se observó una mejoría. en pacientes con resistencia al tratamiento actual. Sin embargo, aún es necesario profundizar en la investigación ya que no existe suficiente evidencia científica que corrobore el uso terapéutico definitivo de los psicodélicos en el tratamiento de la depresión.

Palabras clave: Psicodélicos. Depresión. Tratamiento.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma síndrome psiquiátrica caracterizada por sintomas que variam dependendo de cada caso, no entanto ela pode ser norteadada por algumas características centrais como humor deprimido que consiste em uma perda gradual de interesse e ânimo em realizar as atividades do cotidiano, pensamento negativo, falta de prazer sexual, prostração e bradipsiquismo. A causa da doença está relacionada tanto a fatores biológicos quanto sociais (DE MELO et al., 2023).

Uma das teorias que procuram explicar a fisiopatologia da doença TDM consiste na menor formação de neurotransmissores. Os neurotransmissores são substâncias produzidas

pelos neurônios e liberadas na fenda sináptica e fazem a comunicação entre as células nervosas(RAISON et al.,2023).

Os principais neurotransmissores relacionados à fisiopatologia da doença que encontram-se suprimidos ou diminuídos são a dopamina e a serotonina. Esses neurotransmissores são responsáveis por modular o senso de humor, memória, aprendizado e a noradrenalina que regula o apetite e a qualidade do sono (ESCUELA et al., 2021).

O conhecimento acerca dos neurotransmissores e suas respectivas funções é de suma importância uma vez que estes elementos impactam diretamente no bem estar do ser humano, sendo um fator fundamental para o desenvolvimento de suas atividade cotidianas e convívio social. Neste contexto, estima-se que 300 milhões de pessoas sofram com a depressão, sendo uma das principais causas de incapacidade que pode levar à disfunção no trabalho, na escola e no ambiente familiar.Ademais, aproximadamente 800 mil pessoas cometem suicídio por ano devido a depressão (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2021).

Para o diagnóstico dessa comorbidade é imprescindível a realização de uma anamnese detalhada com enfoque na história clínica do paciente além de exames complementares que podem ser solicitados para a exclusão de outras doenças de caráter orgânico que cursem com sintomas similares ao da depressão (FLECK et al., 2009).

O tratamento consiste na união da terapia medicamentosa com a psicoterapia. Um dos principais fármacos utilizados são os inibidores da recaptação de serotonina, cujo o mecanismo de ação consiste no bloqueio dos transportadores de serotonina no neurônio pré-sináptico, fazendo com que a serotonina não seja reabsorvida e se mantenha na fenda sináptica Este mecanismo permite a melhora ou alívio dos sintomas dos indivíduos acometidos.(FURUKUWAMA et al., 2019).

É importante destacar que o tratamento farmacológico necessita de uso relativamente prolongado para que sejam observados os efeitos terapêuticos. No entanto, os pacientes podem não apresentar melhora mesmo fazendo o uso adequado da medicação, apresentando um quadro refratário da doença. Esse quadro pode ocorrer concomitantemente a efeitos colaterais como: náuseas, insônia, sonolência, mudança no apetite, boca seca, assim como perda de libido, os quais tornam o manejo da depressão ainda mais difícil (DE MELO et al., 2024).

Diante do exposto é possível observar que, mesmo diante da correta prescrição e utilização de antidepressivos “protocolares”, pode haver a necessidade de terapias medicamentosas alternativas, as quais podem ser implementadas em caráter alternativo ou associativo. Nesse sentido, os psicodélicos, apesar de serem reconhecidos por seu uso recreativo, são uma opção para o manejo da depressão devido a sua ação serotoninérgica. Esta ação consiste no estímulo ao receptor 5-hidroxitriptamina(5-HT), o qual encontra-se distribuído pelo cérebro e atua diretamente na modulação das emoções, humor, memória, aprendizagem (BARRETT et al., 2020).

Nesse contexto, o tratamento da depressão com substâncias alucinógenas envolve abordagens terapêuticas específicas que diferem dos métodos convencionais. Essa diversidade torna a análise desse tratamento necessária e destaca a importância de uma abordagem sensível e bem fundamentada ao explorar o uso de substâncias alucinógenas no tratamento da depressão, principalmente porque seus efeitos podem ser promissores (GOODWIN et al., 2023).

Desse modo, o objetivo dessa revisão de literatura consiste em analisar a ação dos psicodélicos como um tratamento alternativo para o transtorno depressivo maior.

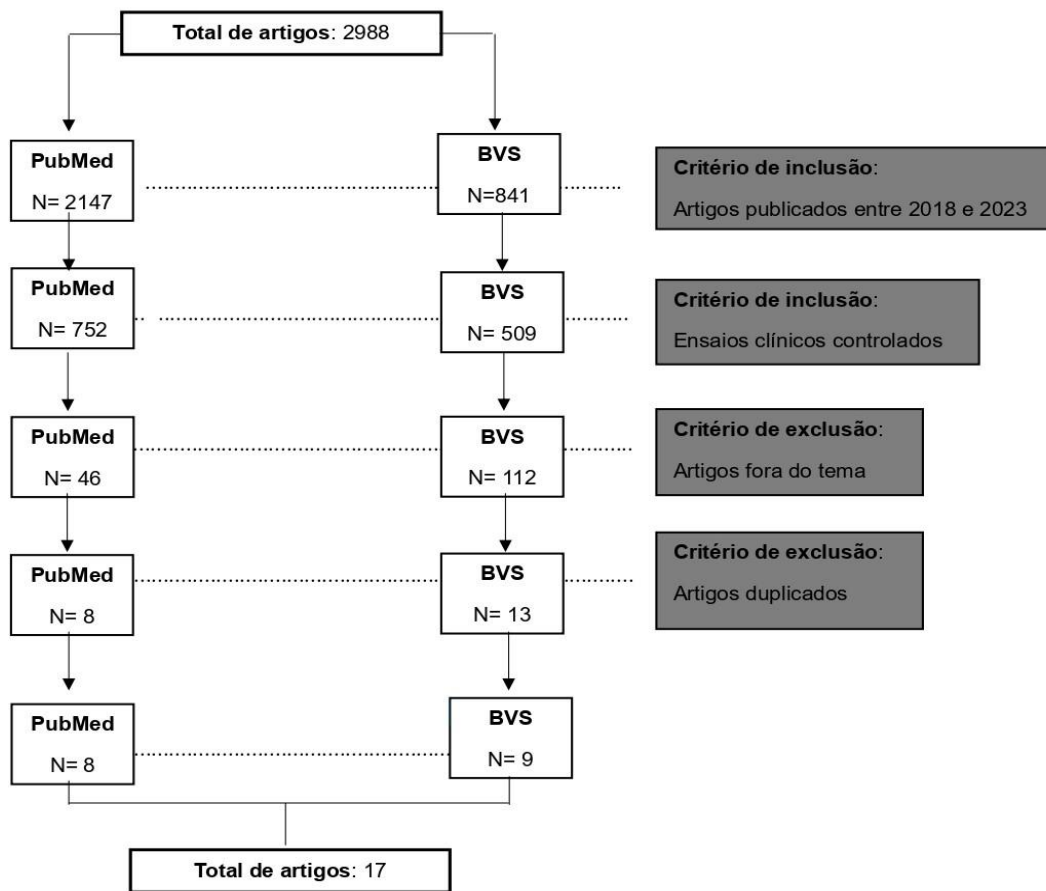
METODOLOGIA

A metodologia utilizada para este trabalho foi uma revisão integrativa de literatura realizada nas bases de dados National Library of Medicine (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores “psychedelic” e “depression” utilizando o operador booleano “and” Como critério de inclusão foram considerados ensaios clínicos controlados disponíveis nos idiomas inglês e português e publicados nos últimos 5 anos (2018-2023). Foram excluídos artigos duplicados, sem relação com a temática pesquisada e que não se adequaram aos critérios de inclusão.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 2988 artigos, sendo 2147 artigos do Pubmed e 841 artigos do BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 8 artigos no Pubmed e 13 artigos no BVS, no entanto foram encontrados 4 artigos duplicados nos bancos de dados que foram excluídos. Conforme apresentado na figura 1.

Figura 1 – sistematização dos resultados obtidos na revisão de referências bibliográficas nas bases do PUBMED e do BVS



Fonte:Diogo Nelson Rodrigues Noronha (2023).

Todos os artigos selecionados apontaram para algum grau de eficácia no uso de psicodélicos para o tratamento de TDM. No entanto, a eficácia variou de acordo com o composto utilizado. Os compostos analisados foram: psilocibina, dietilamida do ácido lisérgico (LSD), ketamina e a ayahuasca. Foi constatada ação antidepressiva com o uso de psicodélico em pacientes com quadro refratário da doença que, apesar de utilizarem duas medicações antidepressivas com mecanismos de ação distintos para o tratamento do transtorno depressivo maior, não apresentaram uma melhora clínica significativa.

Foi observado em 17% dos artigos a necessidade de menos tempo para que o efeito dos psicodélicos agissem no sistema nervoso central dos pacientes Além disso, os pacientes em terapia com psicodélicos apresentaram melhora clínica com maior sensação de bem estar após a administração da primeira dose.

A psilocibina apresentou melhor resultado evidenciado pela redução nos escores de depressão utilizados nos ensaios clínicos. A dose com um melhor efeito terapêutico foi de 25 mg. Foram observados, ainda, diversos efeitos colaterais como ansiedade, ideias paranoides, alucinações, mudança da propriocepção, distorção na percepção de tempo e distorção na percepção de espaço após o uso dos psicodélicos, tendo como efeito adverso mais prevalente visto em 35% dos artigos a cefaleia. Na tabela 1 constam os estudos selecionados e, na sequência, serão apresentadas as principais considerações observadas.

Tabela 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação e principais conclusões

N	Título	Autor e ano	Principais resultados
1	Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention	Frederick SB, et al. (2020)	O presente estudo consiste em um ensaio clínico controlado que compara a conectividade funcional do cérebro por meio de ressonância magnética em pacientes que fazem o uso de 25 mg de psilocibina, observando uma melhoria da conectividade cerebral.
2	Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression	Robin CH, et al. (2021)	Trata-se de um estudo que compara a ação da psilocibina com o escitalopram que não observou uma mudança significativa nos sintomas da depressão. O estudo sugere que mais ensaios clínicos devem ser realizados para uma melhor compreensão do uso da psilocibina.
3	Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial	Davis AL, et al. (2020)	Psilocibina demonstra eficácia no tratamento da depressão em um ensaio clínico controlado. Os participantes apresentaram reduções significativas nos sintomas depressivos, sugerindo que a psilocibina pode ser uma opção de tratamento.
4	Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial	Fontes FP, et al. (2018)	O estudo demonstrou que a ayahuasca teve efeitos antidepressivos significativos em pacientes com resistência ao tratamento. Os efeitos positivos foram observados em várias avaliações após a dosagem.
5	Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication	Goodwin GM, et al. (2023)	Este estudo avaliou a segurança e eficácia do uso de psilocibina em conjunto com inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS) no tratamento de quadros refratários à medicação, observando uma significativa melhora dos sintomas depressivos.
6	Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major Depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life	Goodwin GM, et al. (2023)	Psilocibina demonstrou melhorias significativas na gravidade da depressão, ansiedade e funcionamento em pacientes com depressão resistente ao tratamento. A dose de 25 mg foi mais eficiente que 1 mg.
7	Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression	Goodwin GM, et al. (2022)	O estudo compara o efeito antidepressivo da psilocibina nas doses de 25 mg, 10mg e 1 mg em pacientes com quadros resistentes ao tratamento convencional, observando uma melhora nos sintomas nas doses de 25mg e 10 mg, porém junto com a melhora foram observados efeitos adversos.
8	Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up	Gukasyan N, et al. (2022)	Psilocibina demonstrou efeitos antidepressivos substanciais e duradouros em pacientes com depressão maior. A eficácia se manteve ao longo de 12 meses, e não foram observados efeitos adversos graves relacionados à psilocibina.
9	Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study	Robin LCH, et al. (2018)	O ensaio clínico compara o efeito antidepressivo da psilocibina nas doses de 10 mg e 25mg, observando os possíveis efeitos adversos nos pacientes dentre os quais são: Ansiedade durante o uso da medicação, confusão mental, náuseas e cefaleia. Além disso, o estudo relata uma melhora nos sintomas depressivos com pico de melhora 1 semana após o uso do medicamento.

10	Lysergic Acid Diethylamide–Assisted Therapy in Patients With Anxiety With and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study	Friederike H, et al. (2022)	O ensaio clínico controlado faz um comparativo entre pacientes em uso de dietilamina do ácido lisérgico (LSD) na dose de 200 microgramas em relação ao grupo placebo, observando uma melhora nos sintomas depressivos que perduraram 16 semanas. Porém, foi constatado efeitos adversos dentre os quais estão: Ansiedade, alucinações, cefaleia.
11	Self-administration of Psilocybin in the Setting of Treatment-resistant Depression	Lyons A, et al. (2022)	O relato de caso aborda um paciente que fez uma plantação própria de cogumelos alucinógenos na qual ele colhia o cogumelo e macerava, fazendo uso de 0,1 g desse produto. Foi observado melhora na qualidade de vida, apetite e libido.
12	Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial	Raison CL, et al. (2023)	O estudo compara o efeito de 25mg psilocibina em relação ao placebo em pacientes com quadro de depressão refrataria ao tratamento. Foi observado que o grupo tratado com psilocibina apresentou uma redução sustentada clinicamente significativa nos sintomas depressivos e na incapacidade funcional, sem eventos adversos graves.
13	Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial	Robin VR, et al. (2022)	O ensaio clínico controlado faz um comparativo entre pacientes com quadros refratários de depressão que fizeram uso de 0,215mg/kg de psilocibina e pacientes que fizeram uso de placebo. Foi observado uma melhora significativa no grupo tratado em relação ao controle, atingindo remissão do quadro depressivo em até 14 dias após o uso da psilocibina
14	Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression	Stroud JB, et al. (2018)	O ensaio clínico evidencia uma melhor capacidade de pacientes com depressão em uso de psilocibina no processamento de expressões faciais indicando uma redução na anedonia.
15	A qualitative and quantitative account of patient's experiences of ketamine and its antidepressant properties	Summer RL, et al. (2021)	No presente estudo a cetamina na dose de 0,44 mg/kg foi administrada em 32 voluntários com transtorno depressivo maior em comparação com o remifentanil placebo ativo, sendo observado uma ação antidepressiva dos pacientes que fizeram o uso da cetamina não sendo constatados efeitos adversos.
16	Ketamine improves short-term plasticity in depression by enhancing sensitivity to prediction errors	Summer RL, et al. (2020)	O estudo investiga os efeitos da cetamina na dose de 0,44mg/kg no processamento neural em pacientes com transtorno depressivo maior, usando um ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo com 30 participantes. Os resultados mostraram que a cetamina aumentou a sensibilidade a estímulos sensoriais inesperados, correlacionando-se com uma resposta antidepressiva 24 horas após a administração.
17	Effects of psilocybin versus escitalopram on rumination and thought suppression in depression	Tommaso B, et al. (2022)	O artigo investiga os efeitos da psilocibina em comparação ao escitalopram na ruminação e nos sintomas depressivos em pacientes com transtorno depressivo maior. Os resultados mostraram que a psilocibina foi tão eficaz quanto o escitalopram na redução dos sintomas depressivos, mas mostrou resultados superiores na melhoria do bem-estar e na redução da ruminação.

Fonte:Diogo Nelson Rodrigues Noronha (2023).

DISCUSSÃO

Os resultados observados neste estudo estão relacionados à melhora no humor e maior sensação de bem estar após a administração dos psicodélicos utilizados no tratamento da depressão. Além da melhora dos sintomas depressivos, os estudos evidenciaram que o tratamento com menor incidência de efeitos colaterais, bem como menor tempo para que os efeitos terapêuticos fossem percebidos pelos pacientes.

A Psilocibina apresentou um efeito antidepressivo mais eficiente comparado ao LSD, à Ketamina e ao chá Ayahuasca. No entanto, pouco se sabe sobre o mecanismo de ação dessa substância no cérebro em detrimento das outras como o LSD, cujo mecanismo de ação consiste em estimular o receptor serotoninérgico no neurônio pós sináptico, a ayahuasca, que possui como um dos seus efeitos terapêuticos a inibição da atividade da enzima monoaminoxidase, e a ketamina, que age na modulação dos receptores de glutamato. Curiosamente, foi constatado através de imagens por ressonância magnética funcional do cérebro que a psilocibina aparentemente reduz a atividade do córtex pré-frontal medial. Essa

área do cérebro regula funções cognitivas diversas, como: controle de inibição, hábitos, memórias e atenção. Esse composto, além disso, reduz conexões entre a região pré-frontal e o córtex cingulado posterior, que participa da regulação da memória e das emoções (DAWS et al., 2022).

O chá de ayahuasca também apresentou uma ação antidepressiva após uma sessão única quando comparado com o placebo. Tal efeito, em parte, se dá por conta estímulo de receptores sigma 1 localizados no retículo endoplasmático de neurônios localizados em regiões do sistema nervoso central. Esses receptores quando estimulados ativam os canais de Ca^{2+} voltagem dependente, que por sua vez atuam na vesícula transmissora fundindo ela na membrana pré sináptica liberando os neurotransmissores noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico na fenda. Em quadros depressivos, estes neurotransmissores encontram-se reduzidos. Além disso, os componentes do chá de ayahuasca possuem ação inibidora da monoamina oxidase, que está diretamente associado ao efeito antidepressivo observado nos pacientes (FONTES et al., 2018).

O ensaio clínico que utilizou o LSD constatou um efeito antidepressivo rápido e duradouro com efeito terapêutico visto em até 16 semanas após a administração da última dose de 200 microgramas de LSD. O mecanismo de ação do composto consiste no estímulo do receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} que induz a uma mudança da atividade da serotonina levando a alterações da percepção, humor e cognição. O estudo também revelou uma segurança no uso de LSD com apenas 2% dos pacientes com efeitos psicoativos durante o ensaio clínico (HOLZE et al., 2022).

Outro estudo destaca o potencial da cetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento convencional. A infusão prolongada demonstra uma resposta antidepressiva rápida e duradoura em pacientes com depressão resistente, o que aponta para a eficácia dessa substância como uma outra possibilidade terapêutica. No entanto, a segurança e os riscos associados ao uso da cetamina como : tontura, alteração da pressão arterial e alteração na frequência cardíaca são destacados no estudo e precisam ser considerados (SUMMER et al., 2021).

Alguns ensaios clínicos Goodwin GM, et al.(2023), Robin CH, et al.(2022), Raison CL, et al. (2023) compararam os efeitos dos psicodélicos com placebos. Acredita-se que a comparação com o placebo tenha influenciado nos resultados positivos do uso de psicodélicos. Neste sentido, para que houvesse maior fidedignidade dos resultados, sugere-

se que a comparação tivesse sido realizada com tratamentos antidepressivos consolidados e publicados no meio científico. Infere-se que a partir desta análise seria possível avaliar se os psicodélicos apresentam de fato alguma eficácia e se ela é diferente ou semelhante às outras terapias medicamentosas já validadas e difundidas Davis AL, et al (2021). Além disso, não foram identificados nestes estudos resultados descritivos contundentes sobre o que o uso a longo prazo pode acarretar no paciente, o que corrobora negativamente para análise dos resultados haja vista que para o tratamento do TDM é necessário um uso crônico de medicação e a falta de informação pode inviabilizar o seu uso futuramente.

Dois estudos analisaram a ação da psilocibina a longo prazo. O primeiro, fez um estudo com 12 meses de uso de psilocibina não evidenciando efeitos adversos Guskasyan N, et. al.(2022). O segundo, fez um estudo com 6 meses de uso também não evidenciando efeitos adversos (HARRIS et al.,2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo auxiliou na análise dos efeitos psicodélicos como um meio alternativo para o tratamento da depressão. Nesse sentido, as drogas abordadas como alternativas são a psilocibina, LSD, ketamina e o chá de ayahuasca. Elas agem nos mesmos receptores 5-HT / 5-hidroxitriptamina presentes no sistema nervoso central modulando diretamente o humor do paciente permitindo melhora clínica em um curto espaço de tempo e com menos efeitos adversos. Além disso, foi constatado que o tratamento à base de psilocibina 25 mg apresentou melhores resultados dentre as outras drogas psicodélicas citadas.

Por fim, apesar da constatação de uma melhora clínica,conclui-se que são necessárias mais pesquisas que permitam elucidar com mais clareza o efeito dos psicodélicos no organismo humano e como eles influenciam no tratamento da depressão.

REFERÊNCIAS

1. BARRETT, Frederick S. *et al.* Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention. **Neuroimage**, [s. l.], v. 218, p. 86-99, 2 set. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116980>.
2. CAHART-HARRIS, Robin *et al.* Trial of psilocybin versus escitalopram. **The New England Journal of Medicine** , [s. l.], v. 384, n. 15 p. 1402-1411, 15 abr. 2021. DOI [10.1056/NEJMoa2032994](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994).

3. DAVIS , Alan. k *et al.* Effects of Psilocybin-Assited Therapy on Major Depressive disorder: A randomized clinical trial. **JAMA psychiatry** , [s. l.], v. 78, n. 5, p. 481-489, 1 maio 2021. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285.
4. DAWS, Richards E. et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. **Nature Medicine** , [s. l.], v. 28, n. 8, p. 844-851, 28 abr. 2022. DOI <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01744-z>.
5. DE MELO, Ana Paula Souto *et al.* Depression Screening in a population-based study: Brazilian National Health Survey 2019. **Associação Brasileira de Saúde Coletiva**, [s. l.], n.4 p. 1163-1174, 4 maio 2023. DOI <https://doi.org/10.1590/1413-81232023284.14912022>.
6. _____. Baseline depression severity as moderator on depression outcomes in psychotherapy and pharmacotherapy. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 344, p. 86-99, 1 jan. 2024. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.047>.
7. DOSS, M. K. et al. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 8 nov. 2021.
8. ESCUELA , Dasiel O. Barroto *et al.* The Role of Central Serotonin Neurons and 5-HT Heteroreceptor Complexes in the Pathophysiology of Depression: A Historical Perspective and Future Prospects. **International Journal Of Molecular Science** , [s. l.], v. 22, n. 4, p. 19-27, 15 fev. 2021. DOI 10.3390/ijms22041927.
9. FLECK , Marcelo P. *et al.* Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). **Brazilian Journal Of Psychiatry**, [s. l.], v. 31, p. 17-57, 12 maio 2009. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-44462009000500003>.
10. FONTES, Fernanda Palhando *et al.* Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. **Cambridge University Press**, [S. l.], v. 49, n. 4 p. 655-663, 15 jun. 2018. DOI 10.1017/S0033291718001356.
11. FURUKUWAMA , Toshi A. *et al.* Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], v. 6, n. 7, p. 601-609, 6 jul. 2019. DOI 10.1016/S2215-0366(19)30217-2.
12. GOODWIN, Guy M *Et al.* Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 48, n. 10 p. 1492-1499, 13 jul. 2023. DOI <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01648-7>.
13. _____. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 327, p. 120-127, 14 abr. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.108>.
14. _____. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. **New England Journal of medicine** , [S. l.], v. 387, n. 18, p. 1637-1648, 2 nov. 2022. DOI

- 10.1056/NEJMoa2206443.
15. GUSKASYAN, Natalie *et al.* Efficacy and safety of psilocybin assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. **Journal of psychopharmacology**, [s. l.], v. 36, n.2, p. 151-158, 15 fev. 2022. DOI 10.1177/02698811211073759.
16. HARRIS, R.L Cahart *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 235, n. 2, p. 399-408, 8 nov. 2018. DOI <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>.
17. HOLZE, Fredereick *et al.* Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Therapy in Patients With Anxiety With and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. **Biological psychiatry**, [S. l.], v.93, n. 3, p. 215-223, 2 set. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.08.025>.
18. LIONS, Ashley. Self-administration of Psilocybin in the Setting of Treatment-resistant Depression. **Innovation in clinical neuroscience**, [S. l.], v. 19, p. 44-47, 19 set. 2022. DOI PMID: 36204170.
19. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (América). Organização Pan americana de saúde. Depressão. In: **Depressão**. [S. l.], 21 set. 2021.
20. RAISON, Charles l *et al.* Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, [S. l.], v.330, n. 9, p. 843-853, 5 set. 2023. DOI 10.1001/jama.2023.14530.
21. ROTZ, Robin Von *Et al.* Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial. **E Clinical Medicine**, [S. l.], v. 56, N. 7 p. 01-11, 28 dez. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101809>.
22. STROUD, Freeman J.B *et al.* Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. **Psychopharmacology** [S. l.], v. 235, n. 2 p. 459-466, 2 fev. 2018. DOI <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4754-y>
23. SUMMER, Rachel.L *et al.* A qualitative and quantitative account of patients experiences of ketamine and its antidepressant properties. **Journal of psychopharmacology**, [s. l.], v. 35, n. 8, p. 946-961, 1 ago. 2021. DOI 10.1177/0269881121998321.
24. _____. Ketamine improves short-term plasticity in depression by enhancing sensitivity to prediction errors. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 38, p. 73-85, 3 ago. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.07.009>.
25. TOMMASO, Barba *et al.* Effects of psilocybin versus escitalopram on rumination and thought suppression in depression. **Cambridge University Press**, [S. l.], v. 8, n. 5 p. 01-11, 6 set. 2022. DOI 10.1192/bjo.2022.56