



CURSO DE MEDICINA

CARLOS EDUARDO DE OLIVEIRA FREITAS

**USO DE PSILOCIBINA NA TERAPÊUTICA DE TRANSTORNOS DEPRESSIVOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2021

CARLOS EDUARDO DE OLIVEIRA FREITAS

**USO DE PSILOCIBINA NA TERAPÊUTICA DE TRANSTORNOS DEPRESSIVOS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos
apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
saúde Pública para aprovação parcial no 4º
ano de Medicina.

Orientador: Marlene Barreto Santos Miranda

SALVADOR

2021

Após o longo e árduo processo de escrita desta dissertação, recebi, hoje, na data de entrega do projeto final, a notícia do falecimento de Aaron Temkin Beck. O catedrático foi professor emérito do departamento de psiquiatria da Universidade da Pensilvânia e um renomado psiquiatra norte-americano.

Ao longo de um século de vida, suas contribuições para a saúde mental foram imensuráveis. Aaron é tido como o pai da Terapia Cognitivo Comportamental – importante corrente da psicoterapia moderna – e criador da *Beck Depression Inventory*, escala clínica para os transtornos depressivos que foi utilizada de forma enfática nos resultados desta revisão.

Dedico a ele este trabalho, pela lamentável ocorrência de sua passagem e pelo brilhante exemplo que nos deixa, especialmente para futuros profissionais da saúde. Pretendo, em minha carreira, inspirar-me e espelhar-me em respeitáveis figuras como Aaron Beck.

RESUMO

Introdução: O transtorno depressivo maior (TDM) consiste em um importante quadro psiquiátrico, causa de sofrimento e disfuncionalidade significativos na vida de muitos indivíduos. Atualmente, os tratamentos tidos como convencionais consistem em fármacos antidepressivos, dentre os quais inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Esses tipos de tratamento, no entanto, não têm sido plenamente eficazes para todos os pacientes deste quadro, o que se reflete no surgimento de muitos quadros refratários. Frente a isso, tem sido proposta a adição da psilocibina como uma molécula relevante ao panteão dos antidepressivos, considerando os seus mecanismos de ação condizentes e achados recentes. **Objetivos:** Investigar evidências e resultados de estudos recentes que contemplem a efetividade antidepressiva do uso de psilocibina em tratamentos médicos de TDM. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, com base no modelo PRISMA. Foram considerados para inclusão apenas estudos com desenho de ensaio clínico randomizado. Foram buscados artigos em três bases de dados: PubMed, SciELO, Cochrane Library. A redução dos sintomas depressivos após terapêuticas com psilocibina para quadros de depressão maior foi o principal achado de interesse. Para avaliação metodológica foi utilizada a ferramenta CONSORT, incluindo os artigos que alcançaram 70% dos critérios neste checklist. **Resultados:** Cinco artigos científicos foram adequados a todos os critérios de elegibilidade, tendo suas amostras compostas majoritariamente por pacientes do sexo masculino e caucasianos, selecionados por gradação de sintomas depressivos adequada ao diagnóstico de depressão, com base em diferentes escalas clínicas. **Conclusão:** A psilocibina mostrou, nos desfechos de todos os estudos selecionados, ser uma molécula efetiva e relativamente segura no tratamento de transtornos depressivos, considerando as significativas reduções de sintomas observadas nos pacientes dos estudos, e o seu baixo grau de efeitos adversos. Será essencial a realização de mais estudos abordando esta questão, com maiores amostras de pacientes, para comprovar a efetividade do tratamento e segurança do uso desta molécula.

Palavras-chave: Depressão. Psilocibina.

ABSTRACT

Background: Major Depressive Disorder (MDD) is an important psychiatric condition, which causes significant distress and dysfunctionality to the everyday life of many individuals. As of this moment, conventional treatment consists of antidepressant drugs, in which are included the selective inhibitors of serotonin reuptake (SSRIs). Such therapeutics, however, have not been universally effective for all patients of this condition, which is reflected on the increase of treatment-resistant cases. With regards to that situation, proposals have been made for the addition of psilocybin as a relevant substance in the pantheon of antidepressant pharmaceutical drugs, considering the apparent adequacy of its mechanism of action and the state of recent findings concerning this hypothesis. **Objectives:** To investigate the evidence and the outcomes of recent studies that approach the antidepressant effectiveness of psilocybin in medical treatment of MDD. **Methodology:** This is a systematic review of the literature, based on the PRISMA model. Only randomized clinical trials were considered as eligible study designs for this article. The studies were searched in three databases: PubMed, SciELO, Cochrane Library. The main outcome of interest in the studies was the reduction of depressive symptoms after psilocybin-based treatments were administered. For a thorough methodological evaluation, the CONSORT tool was imbued, for the sole inclusion of studies that managed to achieve 70% of checklist criteria. **Results:** Five randomized clinical trials met eligibility criteria, presenting their samples with a majority of caucasian male patients, thoroughly examined with varied clinical scales for the precise diagnosis of MDD symptoms. **Conclusion:** In all these selected outcomes, psilocybin presented itself as an effective and relatively safe pharmaceutical molecule for the treatment of depressive disorders, considering the significant reduction of symptoms observed in study patients, and the low level of adverse effects. However, the current scenario urges more studies to be made, being indispensable that more evidence is built with regards to the effective and safe use of psilocybin for depressive disorders. If more articles, with broader patient samples, are made, the relevance of this molecule may be more safely assured by scientific evidence.

Keywords: Depression. Psilocybin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma.....	24
---------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pontuação dos artigos após aplicação do CONSORT	25
Tabela 2. Características sociodemográficas das amostras dos estudos selecionados	28
Tabela 3. Desfechos primários	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDI – *Beck Depression Inventory*

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

BDNF-mTOR – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro - Alvo Mamífero da Rapamicina

FDA – *Food and Drug Administration*

GRID-HAMD – *Grid-Hamilton Depression Grading Scale*

HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HPA – Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

IMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase

ISRS – Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina

LSD – Dietilamida do Ácido Lisérgico

MDD – *Major Depressive Disorder*

MeSH – *Medical Subjects Heading*

NEJM – *New England Journal of Medicine*

NDMA – N-nitrosodimetilamida

QIDS-SR-16 – *Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report*

SciELO – *Scientific Electronic Library Online*

SSRI – *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*

TEPT – Transtorno do Estresse Pós-Traumático

TDM – Transtorno Depressivo Maior

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	12
2.1	Gerais	12
2.2	Específicos	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
4	METODOLOGIA	20
4.1	Desenho de estudo	20
4.2	Estratégias de Busca	20
4.3	Critérios de Elegibilidade	21
4.3.1	DESENHO DE ESTUDO	21
4.3.2	PARTICIPANTES	21
4.3.3	INTERVENÇÕES	21
4.3.4	COMPARADORES	22
4.3.5	DATA DE PUBLICAÇÃO, DISPONIBILIDADE E LINGUAGEM	22
4.4	Critérios de Exclusão	22
4.5	Seleção dos estudos e avaliação metodológica	22
4.6	Considerações éticas	23
5	RESULTADOS	24
5.1	Seleção dos estudos	24
5.1.1	SEXO E IDADE	25
5.1.2	ETNIA	26
5.1.3	DURAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	26
5.1.4	GRADAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS DE BASE	26
6	DISCUSSÃO	32
7	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37
	ANEXO A	42
	ANEXO B	43
	ANEXO C	44
	ANEXO D	45
	ANEXO E	46
	ANEXO F	47
	ANEXO G	48
	APÊNDICE – Pontuações dos artigos no protocolo CONSORT	49

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos são, na contemporaneidade, alguns dos acometimentos mais preocupantes em escala global, tendo em vista o intenso desconforto e comprometimento que geram na população acometida e a sua acentuada prevalência, resultado de uma complexa interação de fatores sociais, psicológicos e biológicos. Essas doenças se dividem em diversas manifestações, com relativa semelhança dos sintomas, mas distinção em termos de duração, intensidade, fatores desencadeantes, dentre outros elementos¹.

O chamado Transtorno Depressivo Maior (TDM) representa a manifestação mais clara e típica dos transtornos depressivos. Essa doença gera um quadro grave constituído por severa limitação psicossocial e prejudica consideravelmente a qualidade de vida do paciente. Dentre os sintomas, que compõem também os critérios para diagnóstico da doença, destacam-se o humor deprimido em maior parte do dia, a diminuição do prazer em executar maior parte das atividades cotidianas, perda de energia e sentimento de culpa e inutilidade, dentre outros². Tal espectro de sintomas causa diversas comorbidades na vida pessoal do indivíduo, por estarem associados a grave prejuízo no engajamento social, complicações na comunicação e percepção interpessoal e, naturalmente, perdas na manutenção de vínculos sociais e afetivos, situação essa que age acentuando ainda mais a patogênese da doença³.

Considerando quão debilitantes são os sintomas dos transtornos depressivos, em especial o TDM, no funcionamento normal do indivíduo, é esperado que um cenário epidêmico de tal doença seja uma preocupação para a saúde pública, tendo em vista o impacto econômico que está atrelado. Só nos Estados Unidos, por exemplo, a doença custa 200 bilhões de dólares anualmente aos serviços de saúde⁴. A patogênese e terapêutica dos transtornos depressivos ainda é importante alvo de pesquisas^{5,6}. sabendo-se que os mecanismos fisiopatológicos, embora investigados há anos, não estão completamente esclarecidos, o que torna as hipóteses de plena eficácia das terapêuticas convencionais, baseadas no uso dos antidepressivos, ainda um tanto incertas^{7,8}. Além disso, o que se observa hoje é o surgimento de um tipo de

TDM que se mostra resistente e irresponsivo aos tratamentos farmacológicos tidos como eficazes até então, quadro que tem sido chamado depressão refratária⁹ e representa uma grave preocupação, não apenas pelo desconforto dos indivíduos acometidos, mas também pelo maior custo que demandam dos sistemas de saúde na busca por tratamento adequado^{10,11}.

Frente a este paradigma ressurgem, então, pesquisas promissoras baseadas no uso farmacológico de substâncias que há muito estão presentes em diversos cenários, incluindo a área de saúde. A medicina psicodélica, vertente farmacológica que consiste no uso medicinal e assistido de substâncias psicoativas como método terapêutica para doenças, ressurge em vigorosa ascensão, reintroduzindo um importante elenco de substâncias químicas - naturais e sintéticas - como base para tratamentos neuropsiquiátricos. Grandes centros de pesquisa ao redor do mundo retomaram projetos e de ensaios clínicos que, por embargos governamentais e sociopolíticos, não puderam se desenvolver no passado¹². Desenvolvidos em laboratório no Século XX a partir de fontes naturais, compostos químicos como o ácido lisérgico (LSD) e a psilocibina tiveram pouco espaço no meio científico devido a comoção causada por terem sido associadas a um intenso uso recreativo na década de 60, o que ofuscou possíveis aplicações médicas de tais compostos, que vinham sendo testadas em diversos centros de psicologia e medicina nos EUA^{13,14}. Nos dias atuais, a medicina psicodélica surge com caráter promissor no campo da neurociência e psicofarmacologia, estando envolvida em pesquisas que mostram resultados favoráveis no uso de psicoterapia em associação a microdoses de alucinógenos⁴, como a psilocibina, em tratamento de doenças como a depressão refratária, que até o dado momento estava desamparada em termos de terapêutica eficaz^{4,15}. Além da depressão refratária, têm sido avaliados os possíveis benefícios de tais medicamentos no tratamento de dependência química, dos transtornos de ansiedade e de depressão em pacientes terminais, de maneira que se torna relevante buscar mais acerca desta temática^{16,17}.

São vastas as possibilidades de progresso terapêutico a partir do surgimento de novas linhas de medicamentos. No entanto, como seria o caso para toda nova classe

de fármacos que visa se estabelecer no mercado e no meio científico, é relevante que seja realizada uma avaliação metodológica criteriosa, para que se assim sejam asseguradas a eficácia e a segurança da psilocibina no tratamento do TDM. Para isso, apesar do caráter altamente promissor, faz-se necessária análise dos ensaios clínicos mais recentes e assim torna-se possível o esclarecimento dos atuais paradigmas da medicina psicodélica para tratamento da depressão e suas variantes, partindo de uma perspectiva de medicina baseada em evidências - movimento médico-científico que preconiza a tomada de decisões clínicas embasada no melhor grau de evidências científicas - que assegure a relevância de tais hipóteses.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

Analisar a efetividade do uso da psilocibina, quanto a alívio dos sintomas e/ou remissão do quadro, nos casos de transtornos depressivos.

2.2 Específicos

Esclarecer quanto a sua segurança e a eficácia das terapêuticas em questão.

Observar eventuais riscos e efeitos adversos deste método farmacológico.

3 REVISÃO DE LITERATURA

As doenças mentais mostram-se emergentes no novo século, por fatores que se acentuam devido ao cenário de anomia gerado pela imersão súbita em novas tecnologias, aos crescentes conflitos sociopolíticos que demandam cada vez maior engajamento e, não menos importante, à atmosfera cotidiana e interpessoal hodierna que se mostra, por diversos mecanismos socioculturais e comportamentais, gradativamente adoecedora. Tais agravantes modernos, somados ao aumento da visibilidade, põe as condições psiquiátricas em evidência, e, dessa forma, urge que seja redirecionada maior atenção da saúde mental ao redor do mundo. Os tempos nunca foram tão propícios para que o bem-estar psicossocial e atenção à saúde mental sejam parte do cotidiano dos indivíduos. A compreensão acerca dos carecimentos e das necessidades da população passou, ao longo da História, por diversas modificações, de maneira que hoje tem-se consciência de que as causas de sofrimento humano são diversas e vão além de acometimentos físicos, e incluem a vivência de experiências traumáticas e de dores subjetivas, causadas, por exemplo, por perdas e por insatisfações pessoais. Entende-se hoje que a condição humana tem diversas nuances, antes pouco enfatizadas, e que, dessa forma, a saúde deve ser abordada de forma holística para assistir o indivíduo em suas tantas complexidades^{18,19}.

A epidemiologia de doenças como a depressão e os transtornos de ansiedade tem representado dados expressivos, sendo o TDM um causador de sofrimento em 264 milhões de pessoas no ano de 2017, além de estar frequentemente envolvido em casos de suicídio, que representam a segunda principal causa de morte entre jovens. Ademais, em virtude de eventos traumáticos de escala global, como conflitos bélicos vários ou a mais recente pandemia do Covid-19, observou-se aumento significativo na prevalência de transtornos mentais, dentre os quais o TDM²⁰. Distúrbios psiquiátricos saíram das sombras onde foram ocultados no passado, rotulados por um estigma marginalizante e atrelados à faceta dos antigos manicômios, e vieram à tona em tempos hodiernos, junto à importante compreensão quanto a necessidade de tratamentos mais humanos e adequados e quanto a crescente prevalência de

acometimento psíquico, que se mostra expressiva nas mais diversas faixas etárias e em variados contextos individuais e socioeconômicos¹⁸.

No cenário acima descrito, os transtornos depressivos podem se tornar uma crítica condição de saúde. O transtorno depressivo maior (TDM) é o modelo clássico de apresentação dos transtornos depressivos, e se caracteriza, a partir dos manuais de referência, como uma síndrome clínica que apresenta sintomas e manifestações de alteração de humor e afeto, as quais geram comprometimento funcional significativo, em âmbito social e profissional, e devem ocorrer em pelo menos dois episódios distintos com duração de, no mínimo, duas semanas, sendo que os sintomas persistam quase diariamente e na maior parte do dia durante esse período^{2,21}. Os critérios diagnósticos incluem, obrigatoriamente, cinco ou mais sintomas em um mesmo episódio, dos quais um deve se tratar de um dos sintomas principais, que são o humor deprimido ou a anedonia, de forma que não estejam envolvidos ou diretamente causados por outra condição médica. Os sintomas adicionais que devem ser buscados incluem perda ou ganho acentuado de peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga intensa, sentimento de inutilidade ou culpa em excesso, dificuldade de concentração e pensamentos de morte ou ideação suicida. Observa-se que é comum a associação de sintomas depressivos com sintomas ansiosos no TDM. Pode ser mais difícil definir o diagnóstico em pacientes que apresentam outras condições médicas gerais, que podem mimetizar certos sintomas adicionais. É frequente ainda que nem todos os sinais sejam claramente reconhecíveis, podendo, por exemplo, o humor deprimido se manifestar em episódios de irritabilidade (principalmente em crianças) ou não serem especificamente relatados pelo paciente, devendo então ser interpretados pelo especialista na fala, expressão e postura do paciente^{1,2}.

Os mecanismos neuropatológicos precisos pelos quais se desenvolve a depressão ainda não foram claramente compreendidos, porém os estudos quanto ao tema já proporcionaram significativos avanços que possibilitaram desenvolvimento de terapêuticas. Sabe-se hoje que fatores de estresse psicossocial são os principais causadores dessa síndrome. O meio pelo qual tais experiências de sofrimento

psíquico se tornam um fator causal para uma patologia tão biologicamente complexa ocorre pela comprovada influência destas vivências em mecanismos modulatórios da neurocircuitaria¹. Para o estabelecimento desta correlação, se propõem diversas hipóteses. O principal mecanismo amplamente aceito e compreendido é chamado de “hipótese monoaminérgica”. Essa corrente foi gerada a partir da descoberta que o composto anti-hipertensivo reserpina podia desencadear um quadro depressivo, por mecanismo de redução de monoaminas, o que levou a crer que o efeito inverso funcionaria como uma terapêutica eficaz. Essa hipótese obteve suporte nas descobertas de que inibidores de monoamina oxidase (IMAO) agiam de forma a reduzir os sintomas depressivos, inclinando os conceitos a favor do estímulo monoaminérgico como via terapêutica para o TDM^{1,5}. Sabe-se que existem outros mecanismos envolvidos, também, na patogênese da depressão, o que solidifica suspeitas de que se trata de uma síndrome complexa e que demanda importantes estudos para total compreensão. Dentre esses mecanismos alternativos, estão o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)^{5,22}, citocinas inflamatórias^{5,23}, neuroplasticidade^{1,5} e fatores genéticos²⁴, além dos efeitos do ambiente que se processam, principalmente, em estressores psicossociais^{5,25,26}. Estudos apontam interações entre esses diversos mecanismos que geram um feedback patogênico causador da depressão: a partir da hiperativação do eixo HPA por estresse, glicocorticóides são liberados excessivamente e essa interação compromete neurônios hipocampais e alteram síntese de fatores de regulação neuronal, como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). O prolongamento desse processo pode ser um dos mecanismos causadores do TDM, pois proporciona um quadro de atrofia neuronal na região do hipocampo, como visualizado por exames de imagem⁵. O fator neurotrófico derivado do cérebro parece ser um importante biomarcador para o TDM, sendo indicado, por estudos, que essa substância se encontra com níveis séricos diminuídos em pacientes deprimidos⁵. A terapêutica com os antidepressivos convencionalmente estabelecidos, como por exemplo os ISRSs, se mantém até então como aceita e prescrita²⁷, enquanto drogas como os IMAOs e os antidepressivos tricíclicos são, hoje, menos populares²⁸. Substâncias como a tianeptina aparentam reduzir o efeito de atrofia neuronal causado no transtorno depressivo, por meios de indução de BDNF, por exemplo. A hipótese monoaminérgica fica, assim, em xeque pela descoberta de um mecanismo alternativo que pode tornar-se bem aceito: o da neurogênese. A adequação para a hipótese previamente estabelecida

(monoaminérgica) e para os ISRSs estaria no efeito da serotonina nesse mecanismo alternativo, pois supõe-se que a molécula age de forma a inibir os efeitos de degradação neuronal causado pelo circuito patológico, o que torna sua estimulação um mecanismo benéfico⁵. A associação do tratamento farmacológico e assistência psicoterápica é essencial¹. Dentre as principais queixas quanto aos atuais modelos terapêuticos disponíveis, está o tempo necessário para que efeitos sejam observados no tratamento, que no caso dos inibidores de recaptação das monoaminas demoram em torno de duas semanas, tempo considerável para um paciente sofrendo sintomas depressivos. Para isso, busca-se hoje alternativas terapêuticas. Existem hoje novas perspectivas como a modulação de N-nitrosodimetilamida (NDMA) a partir do uso de cetamina, que atua como antagonista desse receptor glutamatérgico. O interesse se dá principalmente pelo tempo de efeito da substância, que aparenta mostrar resultados de diminuição dos sintomas em algumas horas por injeção intravenosa. Há, no entanto, algumas preocupações nessa suposta substância milagrosa, como o fato de a cetamina induzir certa manifestação psicótica. Sendo assim, as descobertas com a cetamina serviriam como uma âncora para que se desenvolvam novas moléculas seguras que ajam por um mecanismo similar, que consiste em uma via de estimulação Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro – Alvo Mamífero da Rapamicina (BDNF-mTOR)^{1,5}.

Uma das grandes preocupações atuais nesse cenário é o surgimento de quadros de TDM que não se mostram responsivos a nenhum dos tratamentos convencionais, ou que respondem brevemente e depois apresentam recidiva dos sintomas. Esse quadro tem sido chamado de depressão refratária e tem gerado novas questões acerca da busca por terapêuticas eficazes para essa parcela de pacientes. Estima-se que um percentual entre 30 e 50% dos pacientes de TDM são tratados de forma inadequada ou ineficaz com as atuais intervenções disponíveis, por conta da possível heterogeneidade etiológica dos quadros individuais de cada paciente. Por conta disso, a tentativa de desvendar os diferentes circuitos envolvidos na patologia e de desenvolver diferentes maneiras terapêuticas eficazes para esses casos se mostra cada vez mais urgente^{9,11}.

A medicina psicodélica é um ramo da farmacologia que, apesar de, em muitos momentos, ter se mostrado promissor, sofreu embargos para continuidade de estudos adequados devido a fatores históricos e sociopolíticos. Devido a processos envoltos em moralidade e escasso embasamento científico, certas substâncias foram afastadas do uso acadêmico e farmacêutico por efeito de um intenso proibicionismo, o qual impossibilitou avanços científicos com certas substâncias promissoras, dentre as quais a psilocibina¹⁹. A relação do ser humano com as substâncias psicodélicas não é recente: há relatos de uso medicinal e espiritual de compostos alucinógenos desde os povos antigos, que habitaram a região do México há mais de 3000 anos²⁹. Na Idade Média, o uso de plantas como Belladonna, o Meimendro e a Mandrágora ocorreu, mas foi rapidamente banido por ser considerado pagão e contrário aos valores da época³⁰. Em 1897, Arthur Heffter foi responsável por isolar a mescalina, composto psicoativo de cacto peiote, mas foi somente em 1943 com a síntese da dietilamida do ácido lisérgico (popularmente tida como LSD) que as substâncias psicodélicas atraíram atenção do meio científico, por experimento do cientista Albert Hoffman¹². O mesmo cientista foi responsável, em 1957, por isolar o composto Psilocibina, substância psicoativa desfosforilada originária de um tipo de cogumelo alucinógeno apresentado a ciência ocidental por Robert G. Wasson e Roger Heim²⁹. Nesse mesmo período, entre as décadas de 1950 e 1960, essas substâncias tiveram seu auge no meio científico, tendo sido produzidos em torno de mil documentos de estudos avaliando o potencial terapêutico de tal classe de drogas em quadros que variavam de dependência química a transtornos depressivos em pacientes terminais, estudos estes que, em geral, apresentaram resultados positivos após certo desenvolvimento e avanço^{12,29}. Um dos métodos originários dessa onda que se veio a se estabelecer como uma das principais aplicações foi o chamado “modelo psicolítico”, que consiste no uso de doses baixas e planejadas por cronograma de psicodélicos em auxílio à psicoterapia³⁰. Tão significativo foi o avanço na medicina psicodélica nesse período, foi permitido pela *Food and Drug Administration (FDA)*, órgão regulador de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos, que se fabricasse amostras do LSD sob o rótulo Delysid, para facilitar e disseminar assim seus estudos sob tutela governamental. Dentre os benefícios que foram sendo avaliados no estudo, estavam o tratamento de transtornos de ansiedade, depressão, esquizofrenia, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e alcoolismo e abuso de substâncias¹⁴. Esse apogeu científico, entretanto, findou brevemente devido a rápida disseminação

ilícita de tais compostos psicoativos entre o público geral e a sua imediata e intensa adesão como droga recreativa, principalmente em meio ao movimento de contracultura que fervia nos Estados Unidos, país que foi o polo principal das pesquisas com psicodélicos. Substâncias como a psilocibina e o LSD foram classificadas no *Schedule I* do *Controlled Substances Act* de 1970, decisão que gerou marginalização e subsequente proibição dos promissores estudos que vinham ocorrendo até aquele momento^{12,14,29}. Desde o fim dos anos 1990, houve uma busca pela ressurgência das pesquisas com substâncias psicodélicas, a qual só se intensificou desde então, especialmente pelo significativo salto epidemiológico das doenças psiquiátricas somado à maior conscientização quanto a gravidade dessas doenças²⁹.

A psilocibina (O-fosforil-4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina) é um composto fosforilado psicoativo que tem origem em mais de 100 tipos de cogumelos alucinógenos, dentre os quais aqueles do gênero *Psilocybe*. Estruturalmente, pertence ao grupo químico das indolaminas/triptaminas, o que justifica sua classificação estruturalmente semelhante a serotonina. Supõe-se que o núcleo de indol seja uma característica importante na sua estrutura para que haja atividade psicodélica. A psilocibina é metabolizada a partir da psilocina, outro composto de mesma origem, processo que ocorre, principalmente, a partir da fosforilação deste precursor. Na sua forma pura, tanto a psilocibina como a psilocina se apresentam como pós cristalinos brancos, sendo este solúvel em lipídios e aquele solúvel em água. Ambas são solúveis em metanol e etanol, mas insolúveis em petróleo, éter e clorofórmio²⁹. A afinidade principal da psilocibina é com os receptores 5-HT_{2A/C} e 5-HT_{1A}, sendo a afinidade por 5-HT_{2A} quinze vezes maior em humanos do que em ratos²⁹. No organismo, após ingestão, ocorre rápida desfosforilação da psilocibina, que se torna então psilocina novamente na própria mucosa intestinal, levando a suposição de que a psilocina age como metabólito ativo. O composto sofre metabolização oxidativa e em aproximadamente 90 minutos atingem concentração plasmática máxima, sendo depois distribuído para os tecidos com ênfase no Sistema Nervoso Central, estando em maior concentração no neocórtex e hipocampo²⁹. Os efeitos da psilocibina em humanos são 45 vezes menos potentes do que o LSD e 66 vezes mais potentes do que a mescalina, e sua dose efetiva deve ter como posologia valores entre 0,045-

0,429 mg/kg. O efeito se inicia aproximadamente 40 minutos após ingestão oral e dura em torno de 6 a 8 horas, findando-se por completo após 24h²⁹. Estudos atuais indicam que, embora haja algum potencial de abuso na psilocibina, a classificação desta deve estar no *Schedule IV* do *Controlled Substances Act*, e não no *Schedule I* como foi erroneamente classificada no passado³¹. Pelas semelhanças estruturais à molécula de serotonina e por comprovação em estudos, sabe-se que a psilocibina age como agonista dos receptores serotoninérgicos, especialmente do tipo 5-HT_{2A}, podendo portanto representar uma nova linha de substâncias com efeito antidepressivo inovador, tendo em vista que os medicamentos antidepressivos convencionais não contam com essa especificidade de receptor⁴. Embora haja suspeitas de que a substância ative, ainda, outros mecanismos.¹² Estudos que se encontram em andamento atualmente tem intuito de avaliar os resultados do uso de psilocibina no tratamento de transtornos depressivos^{4,12,15-17,32}, e outros ocorridos anteriormente avaliaram outras propriedades psicofarmacológicas da psilocibina e apresentaram bons resultados³³⁻³⁵.

A renascença moderna da medicina psicodélica, que surge após trinta anos de tabus e embargos, vislumbra importantes avanços na farmacologia da saúde mental e psiquiatria, incluindo significativo progresso no tratamento de transtornos depressivos³⁶. Importantes centros ao redor do mundo estão se dedicando a pesquisas acerca do tema e avaliando potenciais terapêuticos das substâncias estudadas por Hoffman, Leary e outros cientistas no Século XX. Estudos quanto a eficácia terapêutica de psilocibina em tratamento de depressão refratária^{4,15,36}, transtorno depressivo maior^{16,37}, dependência química¹⁷, ansiedade em pacientes terminais³² e outras doenças mentais¹² têm surgido de forma enfática desde a última década, além de pesquisas que avaliam o efeito de substâncias no tratamento de outras doenças^{14,38}. No Brasil, há cientistas tomando a liderança nesse campo, dentre os quais Eduardo Schenberg e Sidarta Ribeiro, de forma que o país também esteja incluído nesse avanço científico que pode tornar-se tão relevante na psiquiatria moderna. Cabe, portanto, um estudo que sirva como amálgama de toda a ciência que vem sendo desenvolvida e que proporcione uma análise do que foi feito e o que foi decididamente descoberto até então, para assim ser possível avaliar a relevância de tão ambiciosa e inovadora corrente científica.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática, de cunho quantitativo, caracterizada pela busca de artigos na literatura, aplicando uma metodologia sistematizada.

4.2 Estratégias de Busca

A estratégia de busca foi desenvolvida com base no uso de termos adquiridos através do *Medical Subjects Headings* (MeSH) dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Na busca, foram utilizadas as bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Cochrane Library. Para garantir que todas as fontes de busca foram esgotadas também foi realizada uma busca ativa pelas referências de estudos relevantes identificados durante a consulta das bases. As buscas foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do MeSH, dos DeCS e contrações de descritores. Os termos utilizados para a busca no MeSH estavam relacionados à patologia e tratamento em questão, pesquisados sozinho e em pares com os operadores lógicos booleanos “and” e “or”. Os termos utilizados para a busca estavam relacionados com a molécula terapêutica observada (“*psilocybin*”) e com a patologia (“*depression*”), incluindo todas as variantes de tais descritores que sejam encontradas no MeSH. As buscas foram realizadas no mês de maio de 2021.

As referências utilizadas nos artigos encontrados pela estratégia de busca definida também foram pesquisadas manualmente com o objetivo de serem, quando possível, acrescentadas ao trabalho. O presente trabalho seguiu como guia os itens padronizados pelo protocolo PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*³⁹ (ANEXO A).

Foram buscados estudos quantitativos e qualitativos. O desenho do estudo, data de publicação e o idioma não serão fatores de limitação. Além disso, a Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos e o ClinicalTrial.gov foram utilizados para a busca de estudos clínicos em evolução ou recentemente concluídos. O PROSPERO também foi utilizado com o intuito de encontrar revisões sistemáticas

completas ou em produção acerca do tema deste projeto, e dessa maneira avaliar se estas podem acrescentar alguma informação relevante ao presente trabalho.

4.3 Critérios de Elegibilidade

4.3.1 DESENHO DE ESTUDO

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (RCTs), incluindo RCTs de cluster, ensaios clínicos controlados (não randomizados) (CCTs) ou ensaios de cluster, estudos controlados antes-depois (CBA), estudos prospectivos.

4.3.2 PARTICIPANTES

Foram avaliados, apenas, se havia, concomitantemente, participantes que sofriam de TDM ou sofriam de quadros depressivos clinicamente relevantes e realizem uso da psilocibina como intervenção terapêutica.

4.3.3 INTERVENÇÕES

Foram de interesse intervenções que consistiam em medicamentos baseados na substância psilocibina assumindo uma perspectiva ampla, que incluíam principalmente o uso da substância em microdoses terapêuticas. Dentre as intervenções terapêuticas avaliadas, entendeu-se como principal método a psicoterapia assistida por psicodélicos. No presente trabalho foram incluídos apenas estudos onde tal método utilizou a psilocibina como substância psicodélica de escolha. Não foram excluídos estudos em que a psilocibina esteve associada a outras substâncias, sendo o critério para inclusão apenas a presença de psilocibina na dita intervenção. Foram incluídos estudos que usaram a psilocibina em quaisquer formas de aplicação, visto que a forma farmacêutica não foi um critério para inclusão.

4.3.4 COMPARADORES

Dada a perspectiva ampla das intervenções de interesse, diversos comparadores foram passíveis para inclusão no presente estudo. Tais comparadores consistiam, principalmente, em intervenções terapêuticas convencionais para o tratamento do TDM ou para o tratamento de sintomas depressivos em outras patologias. Essas terapêuticas consistiram, principalmente, nos medicamentos antidepressivos, eletroconvulsoterapia, Estimulação Magnética Transcraniana, dentre outros.

4.3.5 DATA DE PUBLICAÇÃO, DISPONIBILIDADE E LINGUAGEM

Foram incluídos, na discussão do presente projeto, estudos publicados a partir do ano de 2010. Foram incluídos estudos no idioma inglês, português ou espanhol.

4.4 Critérios de Exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos, e excluídos relatos de caso, estudos observacionais, relatos de conferências, revisões sistemáticas, metanálises, casos-controle, estudos de coorte e outros que não ensaios clínicos excluídos na seleção.

4.5 Seleção dos estudos e avaliação metodológica

A identificação e seleção dos estudos seguiram 4 etapas: 1- O autor utilizou, separadamente, as ferramentas dos bancos de dados afim de identificar e selecionar somente estudos que preenchem corretamente os critérios de inclusão; 2 – Posteriormente, o autor analisou os títulos dos artigos; 3 – Logo após, o autor avaliou os resumos dos estudos encontrados, identificando quais preenchem os critérios de inclusão; 4 – Por fim, foi feita a leitura completa dos artigos pré-selecionados, a fim de analisar a adequação metodológica através do protocolo CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials*⁴⁰ (ANEXO B). Foram incluídos apenas estudos que contemplem acima de 18 pontos (70%) do checklist proposto pelo CONSORT.

4.6 Considerações éticas

Por ser um estudo de revisão sistemática, em que os dados foram coletados em artigos já publicados e não houve envolvimento de seres humanos, não é necessária a submissão ao sistema CEP/CONEP.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Na busca inicial nas bases de dados foram encontrados 281 artigos (*PubMed PMC*, $n = 203$; *Cochrane Library*, $n = 54$; *ClinicalTrials*, $n = 24$). Após a leitura do título e do resumo, foram excluídos 230 artigos, todos os que não eram ensaios clínicos, e todos os que apresentavam incompletos, abandonados ou em andamento; reduzindo a 51 artigos. Em seguida, foi realizada novamente a leitura dos títulos e resumos, com o intuito de excluir todos aqueles duplicados, sendo excluídos 22 artigos duplicados, restando 29 artigos para leitura na íntegra. Ao fim da leitura completa, foram excluídos todos os artigos que não contemplavam os critérios de inclusão para este estudo, por não abordarem o tratamento de depressão com psilocibina. Após esta seleção, foram excluídos 22 artigos, ficando então 7 artigos para a última etapa. Por fim, dois artigos foram excluídos por não atingirem a pontuação mínima no CONSORT⁴⁰, resultando em cinco artigos selecionados para a construção dessa revisão sistemática (figura 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos

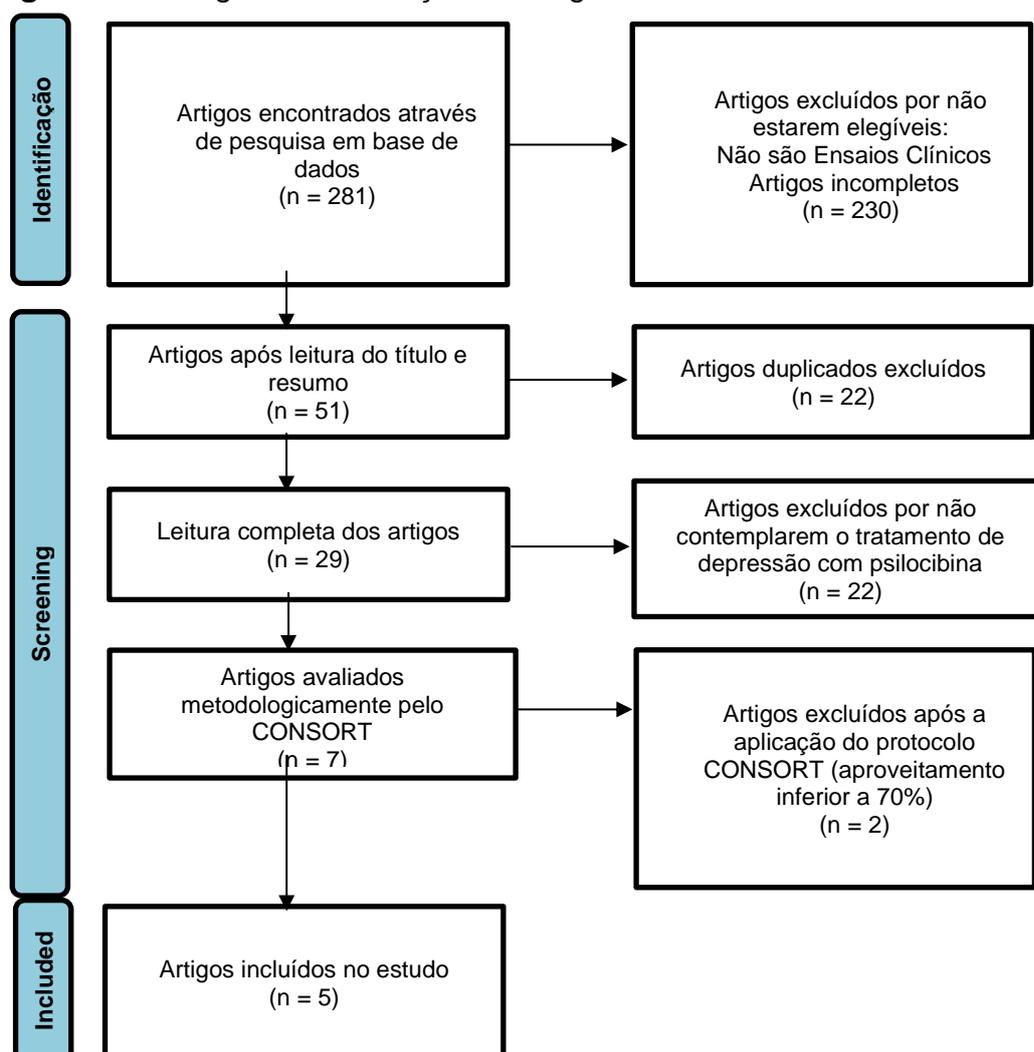


Tabela 1. Pontuação dos artigos após aplicação do CONSORT

Identificação	Ano de publicação	Pontuação CONSORT
Lyons et al ⁴¹	2018	26/37 (70%)
Harris et al ¹⁶	2018	31/37 (84%)
Griffiths et al ³²	2016	31/37 (84%)
Davis et al ⁴²	2021	32/37 (86%)
Harris et al ⁴³	2021	34/37 (92%)

Os estudos de Griffiths et al (2016)³² e Davis et al (2021)⁴² foram realizados nos Estados Unidos, e os outros 3 trabalhos selecionados para esse estudo, Lyons et al (2018)⁴¹, Harris et al (2018)¹⁶ e Harris et al (2021)⁴³, foram realizados no Reino Unido. Todos os artigos estão adequados aos critérios de inclusão previamente estabelecidos nesse estudo, especialmente a abordagem de tratamento da depressão com uso assessorado de psilocibina. O tamanho amostral dos estudos variou de 20 pacientes, realizado por Harris et al (2018)¹⁶, até 59 pacientes, realizado por Harris et al (2021)⁴³. Lyons et al (2018)⁴¹ conseguiram um número amostral de 30 pacientes, Griffiths et al (2016)³² conseguiram um número amostral de 51 pacientes e Davis et al (2021)⁴² conseguiram um número amostral de 27 pacientes.

5.1.1 SEXO E IDADE

Houve predominância de participantes do sexo masculino em maior parte dos estudos, quatro dos cinco artigos analisados – 66,7% para Lyons et al (2018)⁴¹, 70% para Harris et al (2018)¹⁶, 51% para Griffiths et al (2016)³², e 66% para Harris et al (2021)⁴³. Apenas em Davis et al (2021)⁴² houve maior predominância de participantes do sexo feminino, que correspondia a 67% do total.

Nos cinco estudos analisados, Lyons et al (2018)⁴¹, Harris et al (2018)¹⁶, Griffiths et al (2016)³², Davis et al (2021)⁴², e Harris et al (2021)⁴³, as idades dos participantes da amostra foram trazidas por meio de uma média entre a idade de todos os participantes dos estudos, que foram, respectivamente: 41,5 anos; 44,1 anos; 56,3 anos; 39,8 anos; 41,2 anos.

5.1.2 ETNIA

Houve uma predominância de participantes caucasianos na amostra em todos os cinco estudos selecionados. Em Lyons et al (2018)⁴¹, 96,7% da amostra era de participantes caucasianos e 3,3%, afrodescendentes. Harris et al (2018)¹⁶ obteve uma amostra com 75% de caucasianos, 10% de afrodescendentes, 5% de hispânicos e 5% de asiáticos. No estudo de Griffiths et al (2016)³², a amostra dispunha de 94% de caucasianos, 4% de afrodescendentes e 2% de asiáticos. Em Davis et al (2021)⁴², havia 92% caucasianos e 8% de não-caucasianos na amostra. Já em Harris et al (2021)⁴³, a amostra foi composta por 89% de caucasianos e 11% de não-caucasianos.

5.1.3 DURAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS

Dos cinco estudos selecionados, dois não trouxeram a informação quanto a duração de sintomas depressivos entre seus participantes. Quanto aos outros três estudos que forneceram esses dados, trouxeram em ordem de meses, no caso de Davis et al (2021)⁴² e Harris et al (2021)⁴³ ou de anos, no caso de Harris et al (2018)¹⁶, realizando a média dos resultados de seus respectivos participantes. Harris et al (2018)¹⁶ fornece informação do tempo de curso da depressão de seus participantes, que figura em uma média de 17,7 anos de duração. Já Davis et al (2021)⁴² traz essa informação em ordem de meses, sendo uma média de 24,4 meses de sintomas depressivos entre seus participantes. Harris et al (2021)⁴³ fornece esses dados, também em uma média em ordem de meses, sendo 22,1 meses no subgrupo da Psilocibina, e 15,1 meses no subgrupo do Escitalopram.

5.1.4 GRADAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS DE BASE

Todos os cinco estudos selecionados realizaram gradação dos sintomas depressivos de base em seus participantes previamente ao início das intervenções. Foram utilizadas escalas e questionários adequados e validados externamente ao universo do estudo, também no campo da prática clínica internacional, que são a *Beck Depression Inventory* (BDI), a *Grid-Hamilton Depression Grading Scale* (GRID-HAMD), a *Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report* (QIDS-SR-

16), e a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Dessas quatro escalas, diferentes conjuntos foram organizados em cada um dos estudos. Lyons et al (2018)⁴¹ utilizou BDI e GRID-HAMD; BDI teve resultado médio de 34.33 no subgrupo de pacientes e 4.07 no subgrupo controle; GRID-HAMD teve resultado médio de 23.73 no subgrupo de pacientes e não foi graduado no subgrupo controle. No estudo de Harris et al (2018)¹⁶, foram utilizadas QIDS-SR-16, BDI e GRID-HAMD; QIDS-SR-16 teve resultado médio de ≥ 16 em 90% dos seus pacientes, e de $\geq 11, < 16$ em 10% dos seus pacientes; BDI teve resultado médio de 34.5; GRID-HAMD teve resultado médio de 24.1. Em Griffiths et al (2016)³², foram utilizadas as escalas de BDI, GRID-HAMD e HADS; BDI teve resultado médio de 18.40 no subgrupo que recebeu dose baixa primeiro, e de 17.77 no subgrupo que recebeu dose alta primeiro; GRID-HAMD teve resultado médio de 22.32 no subgrupo que recebeu dose baixa primeiro, e de 22.84 no subgrupo que recebeu dose alta primeiro; HADS teve resultado médio de 9.48 no subgrupo que recebeu dose baixa primeiro, e de 9.81 no subgrupo que recebeu dose alta primeiro. Em Davis et al (2021)⁴², foram utilizadas as escalas de GRID-HAMD e QIDS-SR-16; GRID-HAMD teve resultado médio de 22.8; QIDS-SR-16 teve resultado médio de 16.7. Por fim, no estudo de Harris et al (2021)⁴³, foram utilizadas as escalas de BDI, GRID-HAMD e QIDS-SR-16; BDI teve resultado médio de 29.1 no subgrupo Psilocibina, e de 28.7 no subgrupo Escitalopram; GRID-HAMD teve resultado médio de 19.2 no subgrupo Psilocibina, e de 18.4 no subgrupo Escitalopram; QIDS-SR-16 teve resultado médio de 14.5 no subgrupo Psilocibina, e de 16.4 no subgrupo Escitalopram (Tabela 2).

Tabela 2. Características sociodemográficas das amostras dos estudos selecionados

REFERÊNCIA	NÚMERO AMOSTRAL	SEXO	IDADE	ETNIA	DURAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	GRADAÇÃO DE BASE DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS
Lyons et al ⁴¹	30 (15 pacientes, 15 controles)	Masculino: 20 (66,7%) Feminino: 10 (33,3%)	Média: 41,5	Caucasiano: 29 (96,7%) Afrodescendentes: 1 (3,3%)	N/A	BDI (Medida Primária) Pacientes: 34.33 Controles: 4.07 HAM-D Pacientes: 23.73 Controles: N/A
Harris et al ¹⁶	20	Masculino: 14 (70%) Feminino: 6 (30%)	Média: 44,1	Caucasiano: 15 (75%) Afrodescendentes: 2 (10%) Hispanico: 1 (5%) Asiático: 1 (5%)	Média: 17.7	QIDS-SR16 (Medida Primária) 18 (90%): ≥ 16; 2 (10%): ≥ 11, < 16 BDI Média: 34,5 HAM-D Média: 24.1
Griffiths et al ³²	51 (27 baixa dose na primeira sessão, 29 alta dose na primeira sessão)	Masculino: 26 (51%) Feminino: 25 (49%)	Média: 56.3	Caucasiano: 94% Afrodescendentes: 4% Asiático: 2%	N/A	BDI Baixa 1: 18.40 Alta 1: 17.77 GRID-HAMD-17 Baixa 1: 22.32 Alta 1: 22.84 HADS Baixa 1: 9.48 Alta 1: 9.81
Davis et al ⁴²	24	Masculino: 8 (33%) Feminino: 16 (67%)	Média: 39,8	Caucasiano: 22 (92%) Não-caucasiano: 2 (8%)	Média: 24.4 meses	GRID-HAMD (Medida Primária) 22.8 QIDS-SR 16.7
Harris et al ⁴³	59 (30 Psilocibina (intervenção), 29 Escitalopram (controle))	Psilocibina Masculino: 19 (73%) Feminino: 11 (37%) Escitalopram Masculino: 20 (69%) Feminino: 9 (31%) Geral Masculino: 39 (66%) Feminino: 20 (34%)	Psilocibina Média: 43.3 Escitalopram Média: 39.1	Psilocibina Caucasiano: 28 (93%) Não-caucasiano: 2 (7%) Escitalopram Caucasiano: 24 (83%) Não-caucasiano: 5 (17%) Geral Caucasiano: 52 (89%) Não-caucasiano: 7 (11%)	Psilocibina Média: 22.1 Escitalopram Média: 15.1	BDI-1A Psilocibina: 29.1 Escitalopram: 28.7 HAM-D-17 Psilocibina: 19.2 Escitalopram: 18.4 QIDS-SR-16 Psilocibina: 14.5 Escitalopram: 16.4

Os cinco estudos selecionados utilizaram escalas adequadas e validadas para gradação de sintomas depressivos nos seus respectivos parâmetros de desfechos primários. Dentre as escalas utilizadas, estão a BDI, a GRID-HAMD, e a QIDS-SR-16. No estudo de Lyons et al (2018)⁴¹, os resultados da BDI foram medidos no grupo composto pelos pacientes e no grupo composto pelos controles. No grupo de pacientes, o valor médio na linha de base foi de 34.33, e no follow-up foi de 12.13, representando, portanto, uma redução de 22.20 pontos de sintomas depressivos. Já no grupo de controles, o valor médio na linha de base foi de 3.67, e no follow-up foi de 2.73, representando, portanto, uma redução de 0.94 pontos (ANEXO C). No estudo de Harris et al (2018)¹⁶, os resultados da QIDS-SR-16 foram medidos na amostra como um todo. O valor médio na linha de base foi de 19, e no follow-up (5 semanas) foi de 9.8, significando, portanto, uma redução de 9.2 pontos de sintomas depressivos (ANEXO D). No estudo de Griffiths et al (2016)³², os resultados da GRID-HAMD e da BDI foram medidos no grupo que recebeu a dose baixa primeiro e no grupo que recebeu a dose alta primeiro. Quanto a GRID-HAMD, no grupo da dose baixa, o valor médio na linha de base foi de 22.32, e no follow-up (6 meses) foi de 6.95, significando, portanto, uma redução de 15.37 pontos nos sintomas depressivos. Já no grupo da dose alta, o valor médio na linha de base foi de 22.84, e no follow-up (6 meses) foi de 6.23, significando, portanto, uma redução de 16.61 pontos nos sintomas depressivos. Ainda com relação a GRID-HAMD, foi observado ao fim dos 6 meses um percentual de 78% de resposta clínica significativa ($\geq 50\%$ de diminuição nos pontos) e 65% de remissão de sintomas depressivos (pontuação ≤ 7). Quanto a BDI, no grupo da dose baixa, o valor médio na linha de base foi de 18.40, e no follow-up (6 meses) foi de 8.00, significando, portanto, uma redução de 10.40 pontos nos sintomas depressivos. Já no grupo da dose alta, o valor médio na linha de base foi de 17.77, e no follow-up (6 meses) foi de 6.17, significando, portanto, uma redução de 11.60 pontos nos sintomas depressivos (ANEXO E). No estudo de Davis et al (2021)⁴², os resultados da GRID-HAMD e da QIDS-SR-16 foram medidos na amostra. Quanto a GRID-HAMD, o valor médio na linha de base foi de 22.8, e no follow-up (semana 4) foi de 8.9, significando, portanto, uma redução de 13.9 pontos de sintomas depressivos. Ainda com relação ao GRID-HAMD, foi observado ao fim da semana 4 um percentual de 71% de resposta clínica significativa ($\geq 50\%$ de diminuição nos pontos) e 54% de remissão de sintomas depressivos (pontuação ≤ 7). Quanto a QIDS-SR-16, o valor

médio na linha de base foi de 16.7, no follow-up (após sessão 1) foi de 6.0, e no follow-up (após sessão 2) foi de 6.3, significando, portanto, uma redução de 10.4 pontos de sintomas depressivos (ANEXO F). No estudo de Harris et al (2021)⁴³, os resultados da QIDS-SR-16 e da BDI foram medidos no grupo que recebeu psilocibina e no grupo que recebeu escitalopram. Quanto a QIDS-SR-16, no grupo psilocibina, o valor médio na linha de base foi de 14.5, e no follow-up (semana 6) foi de 6.5, significando, portanto, uma redução de 8.0 pontos nos sintomas depressivos. Já no grupo escitalopram, o valor médio na linha de base foi de 16.4, e no follow-up (semana 6) foi de 10.4, significando, portanto, uma redução de 6.0 pontos nos sintomas depressivos. Ainda com relação a GRID-HAMD, foram observados nos grupos psilocibina e escitalopram, respectivamente, percentuais de 78% e 48% de resposta clínica significativa ($\geq 50\%$ de diminuição nos pontos); e percentuais de 17% e 8% de remissão de sintomas depressivos (pontuação ≤ 7). Quanto a BDI, no grupo psilocibina, o valor médio na linha de base foi de 29.1, e no follow-up (semana 6) foi de 10.7, significando, portanto, uma redução de 18.40 pontos nos sintomas depressivos. Já no grupo escitalopram, o valor médio na linha de base foi de 28.7, e no follow-up (semana 6) foi de 17.9, significando, portanto, uma redução de 10.8 pontos nos sintomas depressivos (ANEXO G) (Tabela 3).

Tabela 3. Desfechos primários

Referência	Desfecho	Referência	Desfecho
Lyons et al ⁴¹	BDI - Pacientes Linha de Base: 34.33 Follow-up: 12.13 Variação: -22.20 Valor de p : < 0.001 - Controles Linha de base: 3.67 Follow-up: 2.73 Variação: -0.94 Valor de p : < 0.001 POFLE - Pacientes Linha de base: 0.29 / 0.23 30 dias: 4.60 / 1.40 - Controles Linha de base: 0.57 / 0.22 30 dias: 5.60 / 2.33	Harris et al (2018) ¹⁶	QIDS-SR-16 Linha de base: 19 Após 5 semanas: 9.8 Variação: -9.2 Valor de p : < 0.001 BDI Linha de base: 34.5 Após 6 meses: 19.5 Variação: -14.9 Valor de p : < 0.001
Griffiths et al ³²	GRID-HAMD-17 - Baixa dose 1 Linha de base: 22.32 Após 6 meses: 6.95 Variação: - 15.37 Valor de p : < 0.001 - Alta dose 1 Linha de base: 22.84 Após 6 meses: 6.23 Variação: -16.61 Valor de p : < 0.001 BDI - Baixa dose 1 Linha de base: 18.40 Após 6 meses: 8.00 Variação: -10.40 Valor de p : < 0.001 - Alta dose 1 Linha de base: 17.77 Após 6 meses: 6.17 Variação: -11,60 Valor de p : < 0.001 Percentual de resposta clínica (6 meses): 78% Percentual de remissão dos sintomas (6 meses): 65%	Davis et al ⁴²	GRID-HAMD-17 Linha de base: 22.8 Semana 4: 8.9 Variação: -13.9 Valor de p : < 0.001 QIDS-SR-16 Linha de base: 16.7 Após sessão 1: 6.3 Após sessão 2: 6.0 Resposta clinicamente significativa ($\geq 50\%$ de redução no GRID-HAMD) Semana 1: 67% Semana 4: 71% Remissão da doença (≤ 7 no GRID-HAMD) Semana 1: 58% Semana 4: 54%
Harris et al (2021) ⁴³	QIDS-SR-16 - Psilocibina Linha de base: 14.5 Semana 6: 6.5 Variação: -8.0 - Escitalopram Linha de base: 16.4 Semana 6: 10.4 Variação: -6.0 Resposta no QIDS (redução >50%) Psilocibina: 70% Escitalopram: 48% Remissão no QIDS (pontuação ≤ 5) Psilocibina: 17% Escitalopram: 8% BDI - Psilocibina Linha de base: 29.1 Semana 6: 10.7 Variação: -18.4 - Escitalopram Linha de base: 28.7 Semana 6: 17.9 Variação: -10.8		

6 DISCUSSÃO

Em todos os estudos incluídos nesta revisão, os critérios diagnósticos foram precisamente aplicados na seleção de participantes, de forma a pontuar de maneira acurada a presença de sintomas depressivos e o diagnóstico de TDM, condição psiquiátrica buscada para a intervenção. Para tal processo, foram utilizadas ferramentas diagnósticas precisas e validadas por evidências prévias, todas as quais se apresentam no formato de questionários de aplicação clínica. Quase todos os estudos, com exceção apenas de Davis et al (2021)⁴², utilizaram a BDI como ferramenta diagnóstica, embora nem sempre primária. Em nenhum dos estudos foi aplicada apenas uma escala, tendo cada um deles utilizado diferentes combinações das ferramentas disponíveis no panteão, dentre as quais a GRID-HAMD e QIDS-SR16, como foi mais bem descrito na seção de Resultados. Com exceção de Griffiths et al (2016)³², todos os estudos apontaram a gradação do TDM em moderado ou severo como um critério de inclusão. Não houve, no entanto, especificidade diagnóstica clara quanto à resistência ao tratamento, apenas quanto ao diagnóstico do TDM, que possivelmente se deveu à ausência de ferramentas clínicas acuradas para descrever tal fenômeno presente na DRT, e à provável irrelevância do quadro para avaliar a psilocibina, alternativa terapêutica em questão.

Quanto ao gênero, de maneira geral, houve predomínio de participantes de sexo masculino dentre as amostras dos estudos selecionados. Esse predomínio foi observado em quatro dos cinco artigos selecionados para esta revisão, Lyons et al (2018)⁴¹, Harris et al (2018)¹⁶, Griffiths et al (2016)³² e Harris et al (2021)⁴³, com exceção, apenas, de Davis et al (2021)⁴². Considerando que o diagnóstico de TDM figura como o principal critério de inclusão para os estudos, tais achados são contraditórios aos dados epidemiológicos, que sugere prevalência duas vezes maior no sexo feminino, dado este que pode ser explicado por diversas hipóteses, como a influência hormonal e a do parto^{1,9,44}. Por isso, foram buscados detalhes que explicassem este fenômeno amostral dúbio. Além de um viés aleatório favorecido pelos reduzidos tamanhos amostrais, outros achados podem explicar as amostras. Certos critérios de exclusão, comuns entre mais de um dos estudos selecionados, podem ter favorecido um viés de seleção para que os estudos incluíssem com maior

facilidade os candidatos do sexo masculino. Dentre eles, podemos apontar a exclusão de candidatas gestantes ou daquelas que se negassem à contracepção durante o período de intervenção, ambos os quais teriam dificultado a seleção de pacientes do sexo feminino. Além disso, outro critério de exclusão comum entre os estudos foi a presença de sintomas psicóticos, que figura outro fator possivelmente restritivo ao sexo feminino, considerando as evidências de maior prevalência de depressão psicótica em mulheres⁴⁵.

Foram um tanto carentes dentre os estudos as informações quanto a duração média de curso dos sintomas depressivos dentre os participantes. Apenas três dos cinco estudos selecionados trouxeram a informação, estando ausentes nos artigos de Lyons et al (2018)⁴¹ e Griffiths et al (2016)³². Nos estudos de Harris et al (2018)¹⁶, Davis et al (2021)⁴² e Harris et al (2021)⁴³, que trouxeram a informação, as durações médias de sintomas foram, respectivamente, 17.7 meses, 24.4 meses e 18.6 meses. A média etária entre os participantes dos três estudos em questão é de 41.4 anos de idade, e a duração média dos sintomas entre esses estudos resulta em 19.7 meses. Pode-se dizer que a amostra contempla o consenso epidemiológico de início do TDM, que comumente ocorre em torno dos 40 anos, com 50% dos pacientes tendo início do quadro entre 20 e 50 anos de idade^{1,44}.

Houve predomínio unânime de participantes caucasianos entre os estudos selecionados. De certa forma, esses achados estão de acordo com a epidemiologia do TDM, que aponta prevalência maior em caucasianos, de 17,4%, em comparação com afrodescendentes, que tem prevalência apontada em 10,4%. No entanto, essa discussão se mostra um tanto complexa, visto que outros dados apontam que os transtornos de humor de caráter crônico são mais prevalentes entre os afro-americanos, como a distímia, por exemplo⁴⁶. Outro fator que favorece um viés de seleção nos estudos selecionados são os percentuais demográficos étnicos dos seus países de origem, Reino Unido e Estados Unidos, ambos os quais tem uma população majoritariamente caucasiana^{47,48}.

Os dados numéricos referentes aos desfechos dos estudos selecionados servem como as evidências para argumentar quanto a efetividade da psilocibina como um antidepressivo. Como foi mais bem explicitado na seção de Resultados, em todos os cinco estudos selecionados para a revisão foi observada uma redução significativa da intensidade dos sintomas depressivos nos pacientes, avaliada a partir da comparação entre a gradação dos sintomas de base e a dos sintomas após intervenção baseada em psilocibina, em suas respectivas escalas. Em quatro dos cinco estudos selecionados, Lyons et al (2018)⁴¹, Harris et al (2018)¹⁶, Griffiths et al (2016)³² e Davis et al (2021)⁴², foram informados os valores de p , todos os quais trouxeram $p < 0.001$, tendo alcançado relevância estatística nos seus desfechos. É importante sinalizar, ainda, que alguns detalhes na comparação dos estudos, como a discreta diferença entre os números de sessões e entre as dosagens de psilocibina podem figurar vieses de confusão. Os efeitos colaterais, quando presentes, eram de simples resolução e pouca significância clínica. A redução dos sintomas pode ser adequadamente explicada pelo mecanismo de ação da psilocibina, que por sua interação agonista com receptores serotoninérgicos já apresentava um potencial antidepressivo muito enfático, em termos teóricos.

A presente Revisão Sistemática apresenta algumas limitações, dentre as quais o reduzido número de artigos selecionados para integrar a revisão sistemática, justificada pela escassez de estudos publicados referentes ao tema. Os pequenos tamanhos amostrais trazidos por cada um destes estudos, que também se justificam pelo caráter novo e ainda pouco estudado da temática em questão, figuram também uma limitação importante. Os artigos selecionados nesta revisão foram publicados em revistas científicas distintas, as quais têm variados valores numéricos de fator de impacto. Das cinco revistas científicas em questão, duas têm valores hierarquicamente altos, 21.6 e 91.2, sendo um deles o maior fator de impacto atual, do *New England Journal of Medicine* (NEJM). Outras duas revistas têm, ambas, fatores de impacto > 4 , e apenas uma tem fator de impacto < 3 , que consiste em 2.99.

O TDM é um quadro amplamente debilitante, gerando prejuízo à qualidade de vida dos seus pacientes e dos indivíduos que os rodeiam, além de, com frequência, direta

ou indiretamente, ocasionar o óbito. Os achados desta limitada revisão refletem os de outros estudos que estão sendo realizados, que apontam a relevância de encontrar métodos terapêuticos alternativos àqueles que já estão estabelecidos, visto que estes métodos convencionais já não sanam as dores da população em sua completude^{8,9}.

Observa-se aumento do adoecimento psíquico frente a eventos traumáticos de larga escala, até mesmo global. Populações de países em guerra ou conflito bélico constante estão sujeitas a desenvolvimento do TEPT, que frequentemente é comórbido a um quadro depressivo^{49,50}. Mundialmente, esta geração teve também seu evento traumático com a pandemia da Covid-19, onde observou-se em seguida um aumento de prevalência dos transtornos psiquiátricos⁵¹. Em um cenário onde a saúde mental urge por suporte em todo o mundo, a assistência eficaz e a terapêutica responsiva são alguns dos mais importantes meios de promoção de bem-estar. Para isso, a busca por métodos farmacológicos inovadores, que podem surtir alívio nos quadros de diversos pacientes que resistem aos tratamentos convencionais, deve ser considerada relevante.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática buscou analisar a efetividade do tratamento de TDM com o uso de aplicações de psilocibina como medida terapêutica, esclarecendo quanto a sua segurança e considerando os seus eventuais efeitos adversos. A partir da leitura atenta dos estudos selecionados e sua análise criteriosa, pôde ser observada em seus desfechos uma unanimidade no que se refere a diminuição da intensidade dos sintomas depressivos entre os pacientes que foram testados com a psilocibina, redução esta que por vezes foi superior à redução do grupo controle. Os desfechos foram devidamente quantificados a partir de escalas de questionário clínico, que possibilitaram a comparação do antes e depois na gradação dos sintomas. Os efeitos colaterais foram pouco significativos e, quando presentes, foram de fácil manejo. Os estudos selecionados e os seus desfechos demonstraram que existe uma correlação entre a aplicação dosada de psilocibina e a redução dos sintomas depressivos clinicamente avaliáveis. É importante que sejam realizados outros estudos similares, produzindo um arcabouço científico mais amplo e com tamanho amostral mais abrangente, para que seja assegurada a efetividade e segurança deste novo e promissor método terapêutico, como foi demonstrado nos desfechos dos estudos selecionados para esta revisão sistemática. Com semelhante progresso, movido pela curiosidade de outros profissionais da área, este tratamento pode se tornar viável e vir a ser incorporado às práticas de saúde, trazendo alívio e bem-estar a uma nova parcela de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10161):2299–312. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2); Data de acesso: 10/07/20
2. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. *Rev Int Interdiscip INTERthesis* [Internet]. 2014;11(2):96. Available from: <https://periodicos.ufsc.br/index.php/interthesis/article/view/1807-1384.2014v11n2p96>; Data de acesso: 16/07/20
3. Kupferberg A, Bicks L, Hasler G. Social functioning in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016;69:313–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.002>; Data de acesso: 16/07/20
4. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016;3(7):619–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7); Data de acesso: 16/07/20
5. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Comput Graph Forum* [Internet]. 2018;37(2):3–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/pcn.12604>; Data de acesso: 16/07/20
6. Zhang HF, Mellor D, Peng DH. Neuroimaging genomic studies in major depressive disorder: A systematic review. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2018;24(11):1020–36. Available from: <https://doi.org/10.1111/cns.12829>; Data de acesso: 16/07/20
7. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, Hellmuth SG, Stallknecht SE, Leth-Møller K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1173-2>; Data de acesso: 04/08/20
8. Macqueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, et al. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2017;62(1):11–23. Available from: <https://doi.org/10.1177/0706743716664885>; Data de acesso: 16/07/20
9. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach [Internet]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018 [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.019>; Data de acesso: 04/08/20
10. Lepine BA, Moreno RA, Campos RN, Couttolenc BF. Depressão resistente ao

tratamento aumenta os custos e utilização de recursos. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2012;34(4):379–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.05.009>; Data de acesso: 16/07/20

11. Pandarakalam JP. CHALLENGES OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. 2018;30(3):273–84. Available from: <https://doi.org/10.24869/psyd.2018.273>; Data de acesso: 10/07/20

12. Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2017;14(3):734–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0542-y>; Data de acesso: 16/07/20

13. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2017;42(11):2105–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2017.84>; Data de acesso: 16/07/20

14. Belouin SJ, Henningfield JE. Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology* [Internet]. 2018;142:7–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.018>; Data de acesso: 16/07/20

15. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>; Data de acesso: 16/07/20

16. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>; Data de acesso: 16/07/20

17. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>; Data de acesso: 04/08/20

18. Fuhrer R, Keyes KM. Population mental health in the 21st century: Time to act. *Am J Public Health* [Internet]. 2019;109:S152–3. Available from: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305200>; Data de acesso: 16/07/20

19. Carneiro H. As necessidades humanas e o proibicionismo das drogas no século XX. Outubro [Internet]. 2002; Available from: <http://outubrorevista.com.br/wp-content/uploads/2015/02/Revista-Outubro-Edição-6-Artigo-10.pdf>; Data de acesso: 23/11/20

20. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 [Internet]. *The Lancet*. 2017. Available from: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf; Data de acesso: 04/08/20

21. Organização Mundial da Saúde. CID-10 Classificação Estatística Internacional

de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo. 1998; Data de acesso: 04/08/20

22. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* [Internet]. 2011; Available from: <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>; Data de acesso: 04/08/20

23. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target [Internet]. *Nature Reviews Immunology*. 2016. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>; Data de acesso: 04/08/20

24. Flint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression [Internet]. *Neuron*. 2014. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.027>; Data de acesso: 04/08/20

25. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1999; Available from: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.6.837>; Data de acesso: 04/08/20

26. Pizzagalli DA. Depression, Stress, and Anhedonia: Toward a Synthesis and Integrated Model. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2014; Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606>; Data de acesso: 04/08/20

27. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. [Internet]. *The American journal of psychiatry*. 1965. Available from: <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>; Data de acesso: 04/08/20

28. Undurraga J, Baldessarini RJ. Direct comparison of tricyclic and serotonin-reuptake inhibitor antidepressants in randomized head-to-head trials in acute major depression: Systematic review and meta-Analysis [Internet]. *Journal of Psychopharmacology*. 2017. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269881117711709>; Data de acesso: 04/08/20

29. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin - Summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2014;24(3):342–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>; Data de acesso: 16/07/20

30. Sessa B. The History of Psychedelics in Medicine. In: *Handbuch Psychoaktive Substanzen* [Internet]. 2016. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-55214-4_96-1; Data de acesso: 04/08/20

31. Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS, Henningfield JE. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act [Internet]. *Neuropharmacology*. 2018. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.012>; Data de acesso: 04/08/20

32. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, 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 [Internet]. 2016;30(12):1181–97. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>; Data de acesso: 16/07/20

33. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2006;187(3):268–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>; Data de acesso: 16/07/20

34. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: Immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2011;218(4):649–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2358-5>; Data de acesso: 16/07/20

35. MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2011;25(11):1453–61. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269881111420188>; Data de acesso: 16/07/20

36. Kelly JR, Baker A, Babiker M, Burke L, Brennan C, O'keane V. The psychedelic renaissance: The next trip for psychiatry? *Ir J Psychol Med* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1017/ipm.2019.39>; Data de acesso: 16/07/20

37. A., Shafiq CWNSSJRB. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48; Data de acesso: 10/07/20

38. Trope A, Anderson BT, Hooker AR, Glick G, Stauffer C, Woolley JD. Psychedelic-Assisted Group Therapy: A Systematic Review [Internet]. *Journal of Psychoactive Drugs.* 2019. Available from: <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1593559>; Data de acesso: 04/08/20

39. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2009;62(10):e1–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>; Data de acesso: 24/11/20

40. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;(11). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000030.pub2>; Data de acesso: 24/11/20

41. Lyons T, Carhart-Harris RL. More realistic forecasting of Future Life Events after psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Psychol.* 2018;9(OCT):1–11; Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01721>; Data de acesso: 13/06/21

42. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(5):481–9; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285> Data de acesso: 13/06/21

43. 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*. 2021;384(15):1402–11; Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032994> ; Data de acesso: 13/06/21
44. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Compêndio de psiquiatria*. Comput Med Imaging Graph. 2017; Data de acesso: 18/10/21
45. Jääskeläinen E, Juola T, Korpela H, Lehtiniemi H, Nietola M, Korkeila J, et al. Epidemiology of psychotic depression - Systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1017/S0033291717002501> ; Data de acesso: 18/10/21
46. Bailey RK, Mokonogho J, Kumar A. Racial and ethnic differences in depression: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S128584>; Data de acesso: 18/10/21
47. GOV.UK. Ethnicity facts and figures. *Work Bus*. 2019; Data de acesso: 18/10/21
48. US Census Bureau. ACS Demographic and Housing Estimates. *Am Fact Finder*. 2020; Data de acesso: 18/10/21
49. Hoppen TH, Priebe S, Vetter I, Morina N. Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006303>; Data de acesso: 18/10/21
50. Hoppen TH, Morina N. The prevalence of PTSD and major depression in the global population of adult war survivors: a meta-analytically informed estimate in absolute numbers. *European Journal of Psychotraumatology*. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1578637>; Data de acesso: 18/10/21
51. Salari N, Hosseinian-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Globalization and Health*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12992-020-00589-w>; Data de acesso: 18/10/21

ANEXO A



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

Page 1 of 2



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see Item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

ANEXO B



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	_____
		assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
Outcomes and estimation	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

CONSORT 2010 checklist

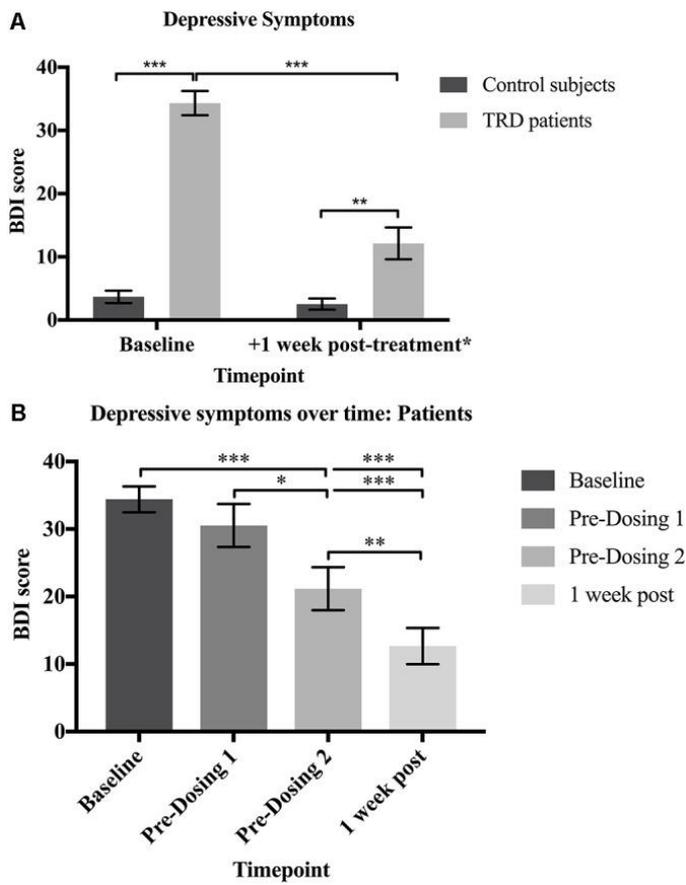
Page 1

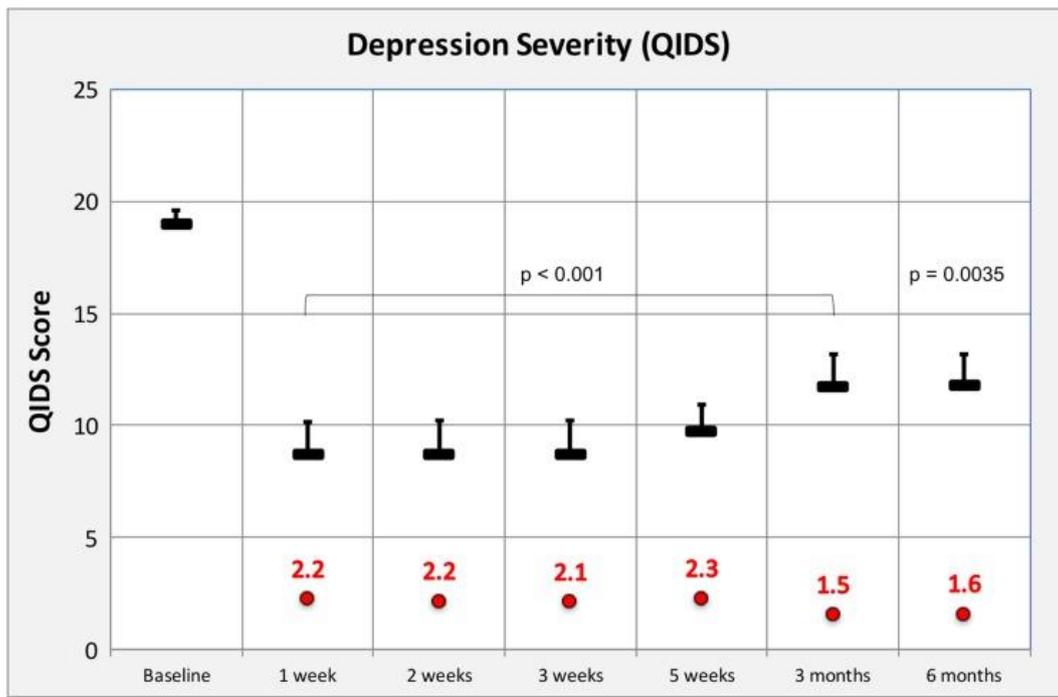
*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

CONSORT 2010 checklist

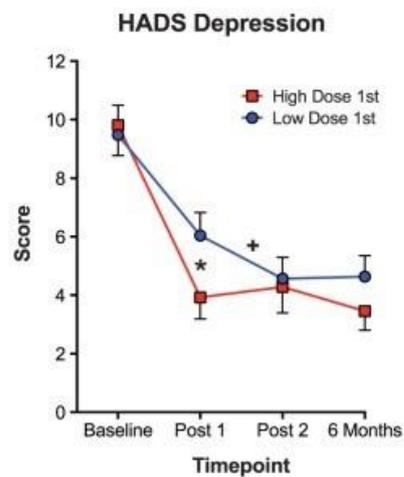
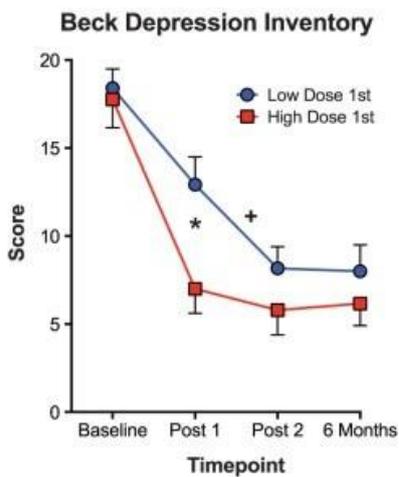
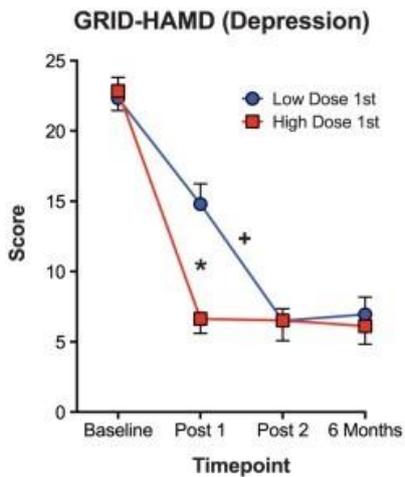
Page 2

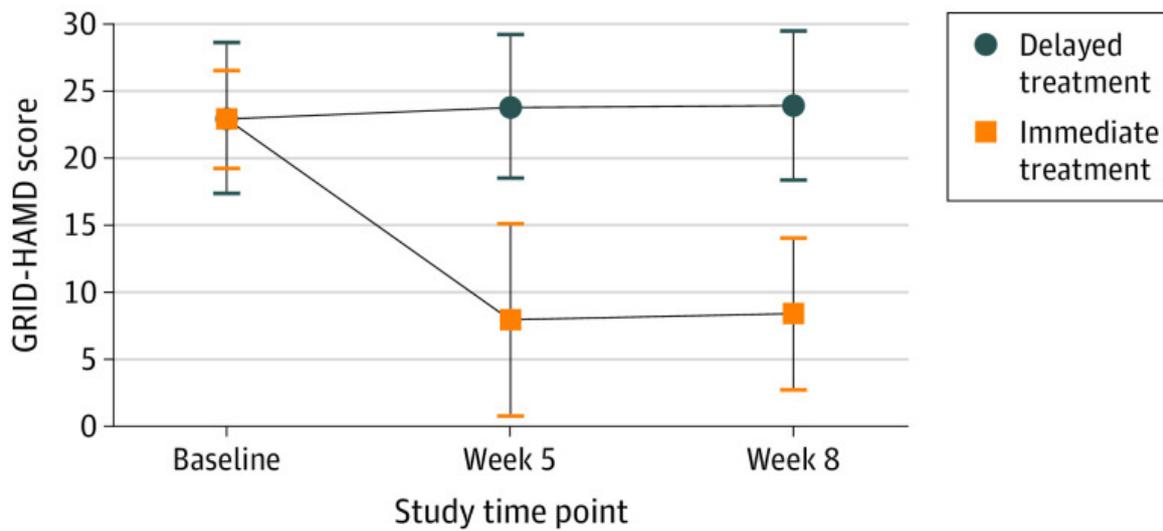
ANEXO C

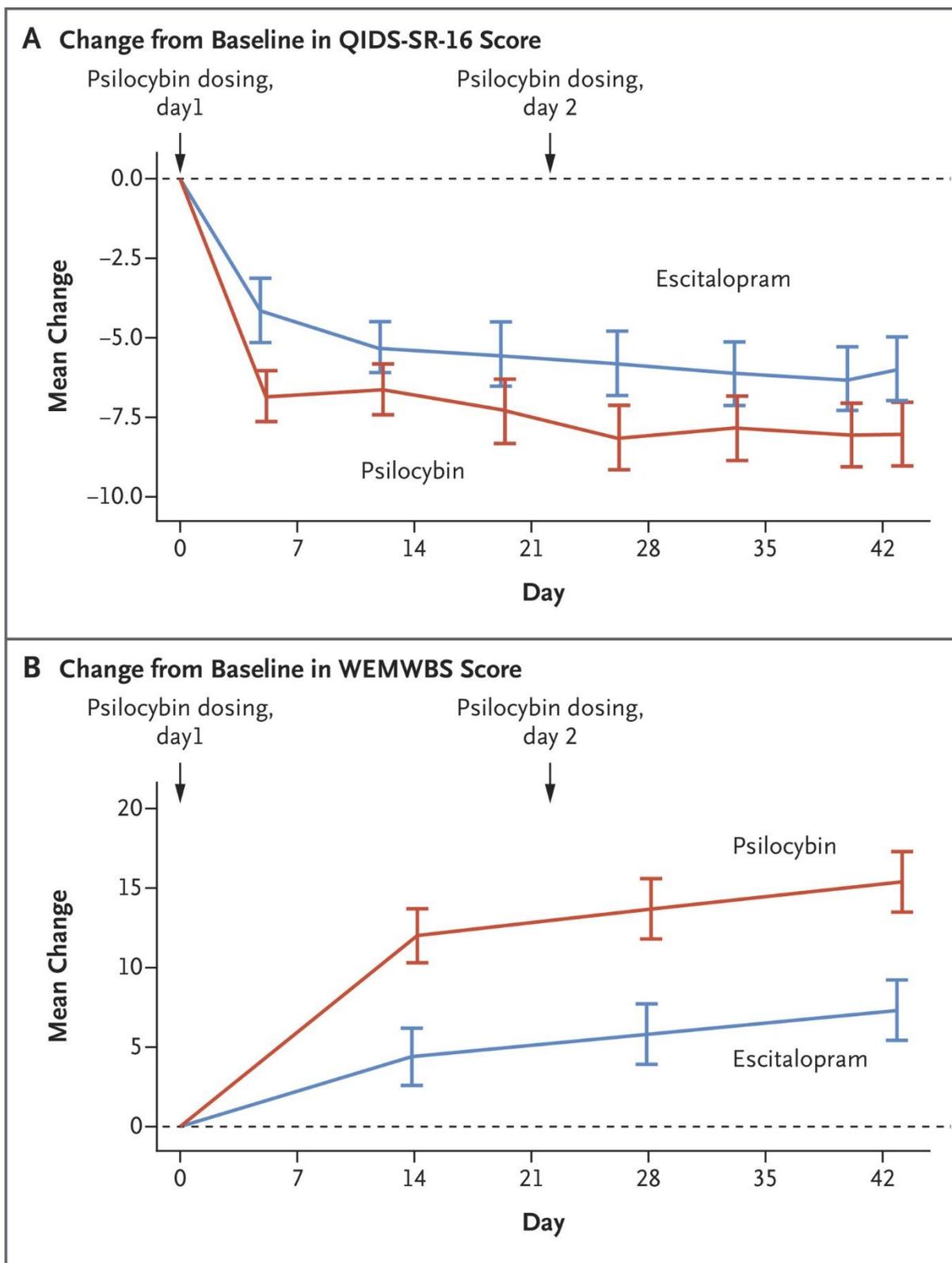


ANEXO D

ANEXO E



ANEXO F

ANEXO G

APÊNDICE – Pontuações dos artigos no protocolo CONSORT

More realistic forecasting of Future Life Events after psilocybin for treatment-resistant depression			
Item número	Página	Item	Página
1A		12B	3 - 6
1B	1	13A	3
2A	1 - 2	13B	3
2B	2	14A	
3A		14B	4
3B	2	15	4
4A	2	16	4
4B		17A	3 - 6
5	2	17B	3 - 6
6A	2 - 3	18	3 - 6
6B	3 - 6	19	3 - 6
7A		20	8
7B	3 - 5	21	6 - 8
8A		22	6 - 8
8B		23	
9		24	2
10		25	9
11A			
11B	2 - 5		
12A	3 - 6	TOTAL	26/37 (70%)

Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up			
Item número	Página	Item	Página
1A	1	12B	6
1B		13A	2 - 3
2A	1 - 2	13B	2 - 3
2B	1 - 2	14A	
3A	1 - 2	14B	4
3B	1 - 2	15	4
4A	2	16	4
4B		17A	4
5	2 - 4	17B	4
6A	4 - 6	18	4
6B	4 - 6	19	7
7A	3	20	14 - 15
7B	3	21	14 - 15
8A		22	14 - 15
8B		23	1
9		24	16
10	7 - 8	25	16
11A	7 - 8		
11B	7 - 8		
12A	6	TOTAL	31/37 (84%)

Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial			
Item número	Página	Item	Página
1A		12B	5
1B	1	13A	5
2A	2	13B	5
2B	2	14A	
3A	2	14B	4
3B	2 - 5	15	4
4A	3	16	4
4B	3	17A	5 - 7
5	2 - 5	17B	5 - 7
6A	2 - 5	18	5 - 7
6B	2 - 5	19	5 - 7
7A	2 - 5	20	7 - 9
7B	2 - 5	21	7 - 9
8A		22	7 - 9
8B		23	3
9		24	3
10		25	9
11A			
11B	2 - 5		
12A	5	TOTAL	31/37 (84%)

Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial			
Item número	Página	Item	Página
1A	1	12B	5
1B	1	13A	5
2A	2	13B	5
2B	2	14A	2 - 3
3A		14B	
3B	2 - 3	15	5
4A	2	16	
4B	2 - 3	17A	4 - 5
5	3	17B	
6A	4	18	5 - 6
6B	4 - 5	19	6
7A	2 - 3	20	7
7B		21	7
8A	3	22	6 - 7
8B	3	23	1
9	3	24	2
10	3	25	8
11A	3		
11B			
12A	5	TOTAL	32/37 (86%)

Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression			
Item número	Página	Item	Página
1A	1	12B	4 - 5
1B	1	13A	4 - 5
2A	2	13B	5 - 7
2B	2	14A	3 - 4
3A		14B	
3B	2	15	6
4A	2	16	
4B	3 - 4	17A	5 - 7
5	3 - 4	17B	5 - 7
6A	4	18	5 - 7
6B	4	19	4 - 6
7A	5	20	8
7B	5	21	8 - 10
8A	3 - 4	22	8 - 10
8B	3 - 4	23	1
9	3 - 4	24	2
10		25	1
11A	3 - 4		
11B	4 - 5		
12A	4 - 5	TOTAL	34/37 (92%)