

## Evidências clínicas da eficácia da psilocibina no tratamento da depressão resistente: revisão integrativa

Clinical evidence of the efficacy of psilocybin in the treatment of treatment-resistant depression: an integrative review

Tiago de Souza Santos<sup>1</sup>

Joatan Lucas de Sousa Gomes Costa<sup>2</sup>

Carmem Lúcia de Arroxelas Silva<sup>3</sup>

### Resumo

A depressão é um transtorno mental prevalente e incapacitante sendo considerado um problema de saúde pública. É caracterizada por humor deprimido persistente, perda de interesse em atividades diárias, alterações cognitivas e somáticas e, frequentemente, acompanhada por fadiga, alterações no sono ou no apetite. Estima-se que cerca de 20–40% dos pacientes com transtorno depressivo maior não respondam adequadamente ao tratamento farmacológico convencional, sendo classificados como portadores de depressão resistente ao tratamento (DRT). Nesse contexto, a busca por alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras se torna fundamental. A psilocibina é um alcaloide triptamínico encontrado em cogumelos alucinógenos da espécie *Psilocybe mexicana*. Atua como agonista parcial dos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> no cérebro que promove alterações na percepção, no humor e no pensamento. Este trabalho objetivou avaliar na literatura a eficiência da psilocibina no tratamento da DRT. Trata-se de um estudo de revisão integrativa descritiva, realizado por meio de buscas na plataforma PubMed. As palavras-chave utilizadas foram psilocybin, psilocybin and depression, antidepressant effects. Foram identificados 742 artigos, dos quais 49 foram selecionados após leitura de títulos e resumos, sendo 10 incluídos na análise final. Os estudos analisados envolveram indivíduos maiores de 18 anos e apresentaram delineamentos variados, incluindo ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, estudos duplo-cegos, crossover, estudos abertos e meta-análises. De modo geral, os resultados indicaram redução significativa dos escores depressivos, com resposta rápida e manutenção do efeito antidepressivo por semanas a meses após uma ou poucas administrações. Conclui-se que a psilocibina pode representar uma alternativa terapêutica promissora para a DRT. Entretanto, mais estudos sobre sua segurança, posologia, perfil de toxicidade e de interações medicamentosas são necessários.

**Palavras-chave:** Drogas Psicodélicas; Transtorno Depressivo; Antidepressivo.

<sup>1</sup> Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Maceió, Alagoas, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Odontologia (FAODO), Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>3</sup> Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, Alagoas, Brasil.

## Abstract

Depression is a prevalent and disabling mental disorder and represents a major public health concern. It is characterized by persistent depressed mood, loss of interest in daily activities, cognitive and somatic changes, and is often accompanied by fatigue, sleep disturbances, or appetite changes. It is estimated that approximately 20–40% of patients with major depressive disorder do not respond adequately to conventional pharmacological treatment and are therefore classified as having treatment-resistant depression (TRD). In this context, the search for more effective and safer therapeutic alternatives is essential. Psilocybin is a tryptamine alkaloid found in hallucinogenic mushrooms of the species *Psilocybe mexicana*. Psilocybin is a partial agonist of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the brain that promotes changes in perception, mood, and thought. This study aimed to evaluate the effectiveness of psilocybin in the treatment of TRD in literature. This study is a descriptive integrative literature review, conducted through searches on the PubMed platform. The keywords used were psilocybin, psilocybin and depression, antidepressant effects. 742 articles were identified, of which 49 were selected after reading titles and abstracts, with 10 included in the final analysis. The analyzed studies involved individuals over 18 years of age and presented varied designs, including randomized placebo-controlled clinical trials, double-blind studies, crossover studies, open-label studies, and meta-analyses. In general, the results indicated a significant reduction in depressive scores, with a rapid response and maintenance of the antidepressant effect for weeks to months after one or a few administrations. In conclusion, psilocybin appears to be a promising therapeutic alternative for TRD. However, further studies are needed to better establish its safety profile, optimal dosing, toxicity, and potential drug interactions.

**Keywords:** Psychedelic Drugs; Depressive Disorder; Antidepressant.

## INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico caracterizado por disfunções afetivas, cognitivas e comportamentais, manifestando-se principalmente por humor deprimido, perda de interesse ou prazer, fadiga, alterações no sono e no apetite, bem como dificuldades de concentração<sup>1</sup>. É frequentemente observado na população geral, com maior incidência entre mulheres, podendo ocorrer em episódios únicos ou recorrentes<sup>2</sup>. Além disso, está frequentemente associada a doenças crônicas ou a outros transtornos do humor, como a ansiedade comórbida, fatores que podem indicar potencial resistência aos tratamentos antidepressivos<sup>3</sup>.

De acordo com dados da Organização Pan-Americana da Saúde<sup>4</sup>, a depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo considerada como problema de saúde pública. A depressão é compreendida como resultante da complexa interação entre diversos fatores psicológicos e sociais, além de influências epigenéticas. As síndromes depressivas variam quanto às influências genéticas, ao curso clínico, às alterações neurobiológicas e às respostas aos medicamentos antidepressivos<sup>5</sup>.

De acordo com a definição mais recente, a depressão resistente ao tratamento (DRT) é caracterizada pela resposta insuficiente a pelo menos dois tratamentos antidepressivos distintos, administrados em doses adequadas e por um período apropriado, em regime de monoterapia<sup>6</sup>. Estima-se que cerca de 20–40% dos pacientes com episódios depressivos maiores, sejam unipolares ou bipolares, não apresentem resposta clínica ao tratamento antidepressivo atual, definida como uma redução de pelo menos 50% nos escores de sintomas. Além disso,



aproximadamente metade dos pacientes que apresentam melhora dos sintomas mantém sintomas residuais, que continuam a impactar negativamente o funcionamento e aumentam a probabilidade de recaída. Mesmo quando a remissão é atingida, frequentemente há um longo percurso até a recuperação completa e o retorno às funções ocupacionais e sociais prévias<sup>7</sup>. Embora uma ampla gama de medicamentos esteja disponível para o tratamento do transtorno depressivo maior, a DRT continua sendo comum<sup>8</sup>.

Após a falha de dois antidepressivos diferentes ou diante de uma resposta parcial ao antidepressivo inicial, estratégias adicionais de potencialização devem ser consideradas. Diversos agentes têm sido investigados quanto à sua eficácia na redução dos sintomas depressivos em pacientes resistentes aos tratamentos convencionais, incluindo antipsicóticos atípicos, estabilizadores de humor, combinações de diferentes classes de antidepressivos, uso de estimulantes, hormônios tireoidianos e até mesmo a cetamina<sup>8</sup>.

Essa realidade evidencia a necessidade urgente de identificar novos alvos terapêuticos que atuem por mecanismos alternativos, possibilitando o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e complementares para aqueles que não respondem às opções convencionais<sup>9</sup>.

A psilocibina (O-fosforil-4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina) foi isolada e identificada pela primeira vez em 1958 pelo químico suíço Albert Hofmann a partir do *Psilocybe mexicana*, um cogumelo nativo da América Central<sup>10</sup>. Esse composto pertence à classe dos alcaloides triptamínicos, substâncias conhecidas por seus efeitos psicodélicos ou alucinógenos. Como pró-fármaco, a psilocibina é convertida no fígado em sua forma ativa, a psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina), por meio de um processo de desfosforilação<sup>11</sup>. A psilocibina atua como agonista parcial dos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> no cérebro, cuja ativação promove alterações na percepção, no humor e na cognição. Por meio desse mecanismo de ação, a psilocibina apresenta potencial para reduzir os sintomas depressivos. Estudos de fase II conduzidos pela empresa farmacêutica *Compass Pathways* em 2022 demonstraram melhora significativa dos sintomas depressivos com o uso de psilocibina na dose de 25 mg em pacientes resistentes aos tratamentos convencionais<sup>9</sup>.

A psilocibina também pode exercer ação antidepressiva por meio da desativação ou normalização da hiperatividade no córtex pré-frontal medial (CPFm), condição frequentemente observada em estados depressivos. As propriedades antidepressivas da psilocibina são influenciadas pela modulação de áreas cerebrais pré-frontais e límbicas, incluindo a amígdala<sup>11</sup>.

Dessa forma, torna-se relevante buscar informações na literatura científica acerca dos efeitos antidepressivos da psilocibina por meio de estudos em modelos humanos, a fim de avaliar a melhora clínica e os potenciais efeitos adversos associados ao seu uso, contribuindo para uma melhor compreensão do tema. Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial efeito da psilocibina no tratamento da depressão resistente ao tratamento.



## MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de natureza descritiva e abordagem qualitativa, conduzida com base nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), adaptadas ao delineamento próprio das revisões integrativas<sup>12</sup>. A investigação foi orientada pela seguinte questão norteadora: o uso da psilocibina no tratamento da depressão resistente ao tratamento é seguro e eficaz?

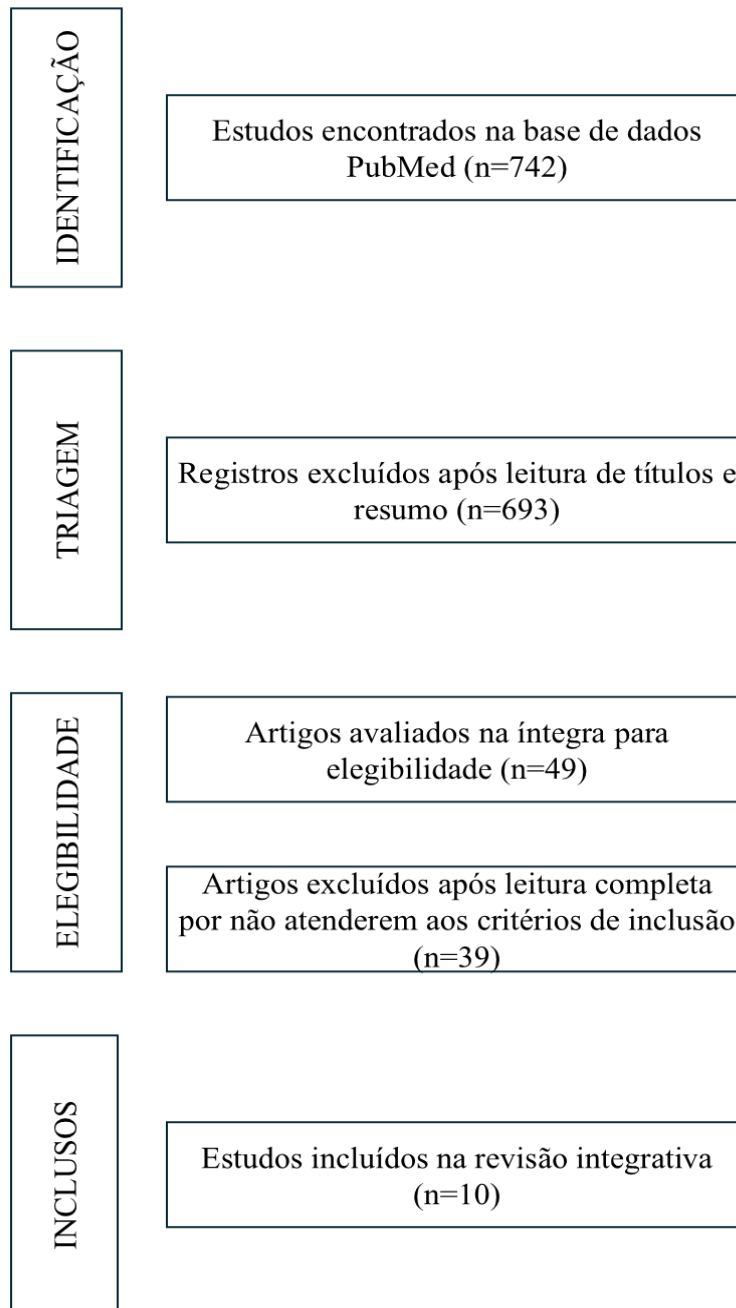
A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed entre janeiro e novembro de 2024, sem restrição quanto ao ano de publicação dos estudos. A estratégia de busca foi elaborada a partir da combinação de descritores e termos livres em língua inglesa relacionados à psilocibina e à depressão resistente ao tratamento, incluindo os termos “psilocybin”, “treatment-resistant depression”, “major depressive disorder”, “antidepressant effects” e “psilocybin-assisted therapy”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos artigos científicos publicados em língua inglesa, estudos clínicos conduzidos em humanos com idade igual ou superior a 18 anos, ensaios clínicos randomizados, estudos duplo-cegos, delineamentos crossover, estudos abertos e meta-análises, desde que disponíveis na íntegra. Foram excluídos estudos pré-clínicos realizados em modelos animais, revisões narrativas, cartas ao editor, relatos de caso, publicações duplicadas e estudos que não abordassem diretamente o uso da psilocibina na depressão resistente ao tratamento.

O processo de seleção seguiu as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, conforme recomendado pelo fluxograma PRISMA. Inicialmente, foram identificados 742 registros na base de dados PubMed. Após a leitura de títulos e resumos, 693 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos. Os 49 estudos remanescentes foram avaliados na íntegra, sendo 39 excluídos por não se adequarem aos objetivos da revisão. Ao final, 10 estudos clínicos foram incluídos na análise qualitativa. Embora a busca não tenha sido delimitada por período de publicação, os estudos elegíveis incluídos nesta revisão foram publicados entre 2016 e 2024.

Os estudos selecionados foram analisados de forma descritiva, considerando o delineamento metodológico, as características da população estudada, a intervenção realizada (dose e protocolo), os desfechos clínicos avaliados e os principais resultados relacionados à eficácia e segurança da psilocibina no tratamento da depressão resistente ao tratamento, conforme representado no fluxograma PRISMA figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos.

Fonte: Elaborado pelos autores.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos nesta revisão integrativa 10 estudos selecionados a partir de um total de 742 registros identificados na base de dados PubMed. Os estudos incluídos foram conduzidos exclusivamente em participantes humanos, apresentando variação quanto ao tamanho amostral, à faixa etária e aos delineamentos metodológicos. As principais características dos estudos

selecionados, incluindo população, tipo de intervenção e desfechos avaliados, estão descritas no quadro 1.

**Quadro 1.** Estudos clínicos em humanos com o uso terapêutico da psilocibina na depressão.

<b>Autor</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Duração do tratamento</b>	<b>Efeitos gerais</b>
Carhart-Harris et al., 2016 <sup>13</sup>	30–64 anos	12	9 dias	Melhora significativa na gravidade dos sintomas depressivos, avaliada pelas escalas BDI e QIDS.
Goodwin et al., 2022 <sup>14</sup>	>18 anos	233	3 semanas	Redução dos sintomas depressivos demonstrada em ensaio clínico de fase II, duplo-cego.
Davis et al., 2021 <sup>15</sup>	21–75 anos	27	4 semanas	Melhora dos sintomas depressivos avaliada pela escala GRID-HAMD.
Griffiths et al., 2016 <sup>16</sup>	56 anos	51	6 meses	Redução dos sintomas de depressão e ansiedade em pacientes com câncer, com melhora da qualidade de vida, do sentido de vida e do otimismo.
Carhart-Harris et al., 2017 <sup>17</sup>	42–52 anos	19	7 dias	Redução dos sintomas após uma semana; 47% mantiveram resposta em cinco semanas. A fMRI revelou redução do fluxo sanguíneo cerebral (CBF) na amígdala, correlacionada à diminuição dos sintomas depressivos, e aumento da conectividade funcional em estado de repouso (RSFC) na rede de modo padrão (DMN).
Carhart-Harris et al., 2021 <sup>18</sup>	41 anos	59	6 semanas	Os desfechos secundários favoreceram a psilocibina, sugerindo possíveis vantagens na resposta e na remissão da depressão, embora sem correção para comparações múltiplas.
Von Rotz et al., 2022 <sup>19</sup>	35–37 anos	52	2 semanas	Uma dose única moderada de psilocibina, associada a suporte psicológico, produziu efeitos antidepressivos clinicamente significativos em comparação ao placebo em pacientes com transtorno depressivo maior.
Ross et al., 2016 <sup>20</sup>	22–75 anos	29	7 semanas	Associada à psicoterapia, uma dose única moderada de psilocibina produziu efeitos ansiolíticos e antidepressivos rápidos, robustos e duradouros em pacientes com sofrimento psicológico relacionado ao câncer.
Rosenblat et al., 2024 <sup>21</sup>	>18 anos	30	2 semanas	A psicoterapia assistida por psilocibina (PAP) mostrou-se viável em pacientes complexos, apresentando eficácia antidepressiva preliminar com segurança e tolerabilidade adequadas. A administração de doses repetidas foi associada a maiores reduções na gravidade da depressão.
Brown et al., 2017 <sup>22</sup>	>18 anos	12	24 horas	Simulação de dose fixa sugere que uma dose oral de 25 mg se aproxima da exposição obtida com 0,3 mg/kg. Embora 0,6 mg/kg exceda as doses terapêuticas prováveis, não foram observados eventos adversos físicos ou psicológicos graves durante ou até 30 dias após qualquer dose.

A presente revisão integrativa analisou evidências clínicas recentes acerca do uso da psilocibina no tratamento da depressão resistente ao tratamento, demonstrando que a intervenção está associada a reduções significativas e relativamente rápidas dos sintomas depressivos, com manutenção do efeito terapêutico por semanas ou meses após administração pontual. De modo geral, os estudos apontam perfil de segurança favorável em ambiente clínico controlado, embora persistam lacunas metodológicas importantes que limitam a consolidação dessa abordagem na prática assistencial.

Entre os estudos iniciais que avaliaram a psilocibina em depressão resistente ao tratamento, destaca-se ensaio clínico que investigou duas sessões de administração: a primeira com dose oral de 10 mg (duas cápsulas de 5 mg) e a segunda com 25 mg (cinco cápsulas de 5 mg), com intervalo de uma semana<sup>13</sup>. O estudo incluiu 12 pacientes com depressão moderada a grave (50% do sexo feminino; 30–64 anos), que receberam suporte psicológico estruturado antes, durante e após cada sessão. Os sintomas depressivos, avaliados pelo *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS), apresentaram reduções significativas tanto após uma semana quanto após três meses. A intervenção foi bem tolerada, sem ocorrência de eventos adversos graves; os efeitos colaterais relatados foram transitórios e predominantemente leves, incluindo ansiedade inicial, alterações perceptivas breves, náusea leve e cefaleia<sup>13</sup>.

Com base nesses achados, melhorias significativas nos sintomas depressivos utilizando a Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS; variação de 0 a 60). Em seu ensaio clínico de fase II, 233 pacientes com depressão resistente ao tratamento receberam uma dose única de psilocibina de 25 mg, 10 mg ou 1 mg. As mudanças médias ajustadas dos escores entre a linha de base e a terceira semana foram de 12,0 para 25 mg, 7,9 para 10 mg e 5,4 mg para 1 mg. Apenas a dose de 25 mg produziu uma redução significativamente maior dos sintomas em comparação à dose de 1 mg, embora tenha sido associada a efeitos adversos como cefaleia, náusea e tontura<sup>14</sup>.

Resultados semelhantes foram observados em ensaio clínico 27 pacientes com transtorno depressivo maior (TDM). Os participantes que receberam terapia assistida por psilocibina de forma imediata, em comparação àqueles alocados para tratamento tardio (grupo controle em lista de espera), demonstraram melhorias expressivas na gravidade da depressão avaliada por clínicos e em desfechos secundários autorrelatados durante o acompanhamento de um mês. Aproximadamente 71% atingiram critérios de resposta clinicamente significativa (redução  $\geq 50\%$  no escore GRID-HAMD), e entre 54% e 58% alcançaram remissão (GRID-HAMD  $\leq 7$ ) nas semanas 1 e 4<sup>15</sup>.

Evidências adicionais foram demonstradas envolvendo 51 pacientes com câncer e sintomas de depressão e/ou ansiedade, em um delineamento duplo-cego e cruzado. Doses elevadas (22 ou 30 mg/70 kg) resultaram em reduções expressivas da depressão e da ansiedade, além de melhorias na qualidade de vida, no sentido de vida e no otimismo; 80% dos participantes mantiveram esses



benefícios após seis meses<sup>16</sup>. De modo semelhante, reduções rápidas e sustentadas dos sintomas em 19 pacientes com depressão resistente ao tratamento. As análises por ressonância magnética funcional sugeriram um “reset” terapêutico das redes cerebrais, com redução do fluxo sanguíneo cerebral na amígdala correlacionada à melhora dos sintomas e aumento da conectividade da rede de modo padrão<sup>17</sup>.

Em um ensaio clínico randomizado de fase II comparando a psilocibina ao escitalopram em 59 pacientes com TDM moderado a grave após seis semanas, observou-se que não houve diferença significativa no desfecho primário (variação do escore QIDS-SR), embora os desfechos secundários tenham favorecido, em geral, a psilocibina (taxas de resposta: 70% versus 48%; remissão: 57% versus 28%)<sup>18</sup>. Resultados consistentes foram em uma dose única moderada (0,215 mg/kg) que produziu reduções clinicamente relevantes nos escores MADRS e BDI em comparação ao placebo, com 58% dos participantes atingindo critérios de resposta versus 16% no grupo placebo<sup>19</sup>.

Adicionalmente, uma dose única de psilocibina de 0,3 mg/kg, combinada à psicoterapia, produziu melhorias imediatas e duradouras na ansiedade e depressão relacionadas ao câncer. Os benefícios foram mantidos em 60–80% dos participantes após 6,5 meses, com alívio sustentado do sofrimento existencial e melhora da qualidade de vida<sup>20</sup>. Mais recentemente, a psicoterapia assistida por psilocibina (PAP) em 30 indivíduos com depressão resistente ao tratamento ou transtorno bipolar tipo II demonstrou ser viável e seguro, produzindo grandes tamanhos de efeito (Hedge's  $g = 1,07$ ;  $p < 0,01$ ) e maiores reduções nos escores MADRS no grupo de tratamento imediato; a administração de doses repetidas potencializou ainda mais os desfechos<sup>21</sup>.

Por fim, estudo farmacocinético em adultos saudáveis demonstrou farmacocinética linear da psilocina, com meia-vida média de eliminação de aproximadamente três horas. A excreção renal mínima (<2%) sugere a necessidade de ajuste de dose em casos de comprometimento renal leve a moderado. Não foram observados eventos adversos físicos ou psicológicos significativos durante a administração ou até 30 dias após as doses<sup>22</sup>.

As evidências disponíveis indicam que a terapia assistida por psilocibina pode produzir efeitos antidepressivos significativos e de início relativamente rápido em pacientes com depressão resistente ao tratamento, com manutenção do benefício clínico por semanas ou meses após administração pontual, especialmente quando associada a suporte psicoterapêutico estruturado. De modo geral, os estudos analisados demonstram perfil de segurança e tolerabilidade considerado favorável, com eventos adversos predominantemente leves, transitórios e manejáveis em ambiente clínico controlado.

Entretanto, a interpretação desses resultados deve ser realizada com cautela. A maioria dos ensaios apresenta amostras reduzidas, curta duração de seguimento e heterogeneidade quanto às doses administradas, aos protocolos psicoterapêuticos e aos instrumentos de avaliação



utilizados. Além disso, desafios metodológicos, como a dificuldade de manutenção do cegamento em razão dos efeitos subjetivos perceptíveis da substância e a possível influência do contexto terapêutico (“set and setting”), podem impactar a magnitude dos efeitos observados.

Dessa forma, a consolidação da psilocibina como alternativa terapêutica para a depressão resistente depende da realização de ensaios clínicos randomizados de fase III, com maior poder estatístico, padronização dos protocolos de intervenção e acompanhamento em longo prazo. Tais estudos são fundamentais para estabelecer com maior precisão a dose ideal, os parâmetros de segurança, os critérios de elegibilidade dos pacientes, as possíveis interações medicamentosas e as diretrizes clínicas para sua implementação em prática assistencial. Paralelamente, a incorporação dessa abordagem ao cuidado em saúde mental exigirá avaliação criteriosa de aspectos éticos, regulatórios e de política pública, de modo a assegurar que sua aplicação ocorra com respaldo científico, segurança e equidade no acesso.

## CONCLUSÃO

Os estudos convergem quanto ao potencial da psilocibina como uma terapia rápida, duradoura e inovadora para a depressão resistente ao tratamento. A psilocibina demonstrou efeitos antidepressivos significativos e tolerabilidade adequada. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais para determinar seu perfil de segurança, dosagem ideal, toxicidade e interações medicamentosas. Aspectos legais e éticos devem ser considerados, e ensaios clínicos randomizados de maior escala são necessários. Políticas públicas futuras e marcos regulatórios devem integrar as evidências científicas disponíveis a fim de garantir o uso clínico seguro da psilocibina.

## REFERÊNCIAS

1. Dobek Ł, Głowacka K. Depression and its phytopharmacotherapy—a narrative review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4772.
2. Pastori T. *Depressão: uma epidemia*. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2013.
3. Evans DL, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry.* 2005;58(3):175–189.
4. Organização Pan-Americana da Saúde. *Depression*. Washington (DC): OPAS; 2024.
5. Song J, Kim YK. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(6):633–642.
6. Bartova L, et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)—basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry.* 2019;20(6):427–448.
7. Touloumis C. The burden and the challenge of treatment-resistant depression. *Psychiatriki.* 2021;32(Suppl):515–531.



8. Nuñez NA, et al. Augmentation strategies for treatment-resistant major depression: a systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022;302:385–400.
9. Borbély É, et al. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol.* 2022;176:6.
10. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol.* 2002;7(4):357–364.
11. Lowe H, Duvall G, Kent M, Rodriguez J. The therapeutic potential of psilocybin. *Molecules.* 2021;26(10):2948.
12. Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
13. Carhart-Harris RL, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(7):619–627.
14. Goodwin GM, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1638–1649.
15. Davis AK, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(5):481–489.
16. Griffiths RR, 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.* 2016;30(12):1181–1197.
17. Carhart-Harris RL, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 2017;7:13187.
18. Carhart-Harris RL, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1402–1411.
19. Von Rotz R, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2022;56:101809.
20. Ross S, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1165–1180.
21. Rosenblat JD, et al. Open-label pilot trial of psilocybin-assisted psychotherapy for treatment-resistant depression and bipolar II depression. *Med (N Y).* 2024;5(1):1–13.
22. Brown RT, et al. Pharmacokinetics of escalating doses of oral psilocybin in healthy adults. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(12):1543–1554.

**Contato para correspondência:**

Joatan Lucas de Sousa Gomes Costa

**E-mail:**

Joatan\_costa@hotmail.com

**Conflito de interesse:** Não

**Financiamento:** Recursos Próprios

