



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Psicadélicos como terapêutica na Depressão Resistente a Tratamento

Guilherme Marques Gonçalves Pereira

Orientado por:

Prof. Doutor Samuel Filipe Gomes Pombo

Junho'2021

Resumo

Introdução: Cerca de 60% da população diagnosticada com Depressão Major não apresenta uma resposta clínica. Esta ausência de resposta é causada pela falência da terapêutica que está atualmente disponível no mercado apresentando dessa forma Depressão resistente a Tratamento, ou devido á presença dos efeitos secundários associados ao tempo necessário para ocorrer efeito terapêutico. Desta forma, apareceu a necessidade de novas alternativas terapêuticas, sendo os psicadélicos substâncias com elevado potencial antidepressivo.

Objetivo: Avaliar a capacidade terapêutica e efeitos secundários provocados pelos psicadélicos em doentes diagnosticados com Depressão Resistente a Tratamento.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com recurso a bases de dados, particularmente, Pubmed, SciELO e Google Scholar. Foram selecionados apenas ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo ou por um agente ativo, publicados nos últimos 5 anos, que apresentassem como população alvo indivíduos com Depressão Resistente a Tratamento.

Resultados: Foram analisados 4 estudos, 2 incidiram sobre a ketamina demonstrando um efeito antidepressivo cumulativo com administrações repetidas isoladamente, e resultados estatisticamente positivos quando administrada em associação com um antidepressivo sob forma de spray intranasal. O estudo em que analisaram o uso da psilocibina comparando com escitalopram não apresentou resultados estatisticamente significativos. Quanto á ayahuasca, esta apresentou resultados superiores em todos os *outcomes* em relação ao placebo. Todos os estudos apresentaram efeitos secundários mínimos e passageiros.

Conclusões: A ketamina apresenta-se num estadio mais avançado de investigação, com resultados positivos de uma forma de administração eficaz e segura que possibilita o tratamento ambulatorio. No que diz respeito aos outros psicadélicos, são necessários estudos mais prolongados e com maior população de forma a retirar conclusões mais significativas sobre a sua eficácia.

Palavras-chave: “Psychedelics”, “Psilocybin”, “Ketamin”, “Ayahuasca”, “Treatment Resistent Depression”.

Abstract

Introduction: About 60% of the population diagnosed with Major Depression does not show a clinical response. This lack of response is caused by the failure of the therapy that is currently available, thus presenting with Treatment Resistant Depression, or due to the presence of side effects associated with the time required for the therapeutic effect to occur. Therefore, the need for new therapeutic alternatives appeared, being the psychedelics substances with high antidepressant potential.

Objective: Evaluate the therapeutic capacity and side effects caused by psychedelics in patients diagnosed with Treatment Resistant Depression.

Methods: A literature search was conducted using databases, particularly Pubmed, SciELO, and Google Scholar. Only double-blind, randomized, placebo-controlled or active agent-controlled clinical trials published in the last 5 years with individuals with Treatment Resistant Depression as the target population were selected.

Results: Four studies were analyzed, two focused on ketamine showing a cumulative antidepressant effect with repeated administrations alone, and statistically positive results when administered in association with an antidepressant in the form of an intranasal spray. The study that analyzed the use of psilocybin in comparison with escitalopram did not show statistically significant results. As for ayahuasca, it showed superior results in all outcomes compared to placebo. All the studies showed minimal and temporary side effects.

Conclusions: Ketamine is at a more advanced stage of research, with positive results of an effective and safe form of administration that allows outpatient treatment. Regarding the other psychedelics, longer and larger population studies are needed in order to draw more significant conclusions about their efficacy.

Key words: "Psychedelics", "Psilocybin", "Ketamin", "Ayahuasca", "Treatment Resistant Depression".

ÍNDICE

| | |
|--------------------|----|
| Introdução..... | 5 |
| Psicadélicos | 8 |
| Psilocibina..... | 8 |
| Ketamina | 10 |
| Ayahuasca | 10 |
| Metodologia..... | 12 |
| Resultados..... | 12 |
| Discussão..... | 14 |
| Conclusões | 22 |

Introdução

A Depressão Major é umas das patologias psiquiátricas mais comuns no mundo e a 3ª causa mais prevalente de incapacidade. O peso desta patologia na população está a crescer anualmente, estando previsto que em 2030 se torne a maior carga global de doença no mundo (1).

Esta patologia, apresenta-se como uma condição multifacetada caracterizada por episódios de perturbações do humor juntamente com outros sintomas como, anedonia, sentimento de culpabilização e tendências suicidas (2).

No último século existiu um progresso notável no desenvolvimento de tratamentos de patologias depressivas. A descoberta da terapia clássica antidepressiva revolucionou a gestão e o controlo da depressão. O primeiro fármaco utilizado como tratamento da depressão major foi a iproniazida, um antituberculoso usado *off-label*, classificado como inibidor da monoaminoxidase (MAO)(3). Ao inibir a enzima MAO de uma forma não seletiva aumentava a concentração de neurotransmissores monoaminérgicos na fenda sináptica. Através da isoenzima MAO-A, a iproniazida apresentava efeitos antidepressivos, enquanto que a inibição da isoenzima MAO-B provocava efeitos adversos indesejáveis como crises hipertensivas o que levou a que fosse retirado do mercado. De forma a melhorar a segurança desta classe de fármacos (inibidores da MAO), foram criados inibidores seletivos da MAO-A, a moclobemida e brofaromina, sendo estes mais bem tolerados e com efeitos secundários leves como náuseas e insónias (4).

Em 1958 foi aprovado pela Food and Drug Administration o uso da imipramina para o tratamento da Depressão Major, estabelecendo assim a classe dos antidepressivos tricíclicos. O seu efeito terapêutico ocorre através da inibição da recaptação de norepinefrina e serotonina. Os antidepressivos pertencentes a esta classe também antagonizam os recetores adrenérgicos α_1 e α_2 , muscarínicos e histaminérgicos H1, sendo esta ação farmacológica responsável pelos efeitos secundários, tonturas, sonolência e perturbações da memória (3).

Com a descoberta da influência da serotonina na Depressão Major, nos anos 60, iniciaram-se estudos com o objetivo de aumentar a concentração de serotonina na fenda sináptica sem influenciar outros neurotransmissores. Desta forma, foi criada a classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS). Os efeitos terapêuticos desta classe de antidepressivos derivam apenas do aumento da serotonina na fenda sináptica, não apresentando qualquer ligação direta aos recetores pós sinápticos por parte dos fármacos. Os efeitos secundários mais comuns associados aos fármacos pertencentes a esta classe são as náuseas, insónias e disfunção sexual (5).

Existem também os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina, que tal como os antidepressivos tricíclicos têm como alvo os transportadores da serotonina e da noradrenalina, mas diferem destes por não interagir com os recetores adrenérgicos, histamínicos ou muscarínicos, apresentando, desta forma, uma menor prevalência de efeitos secundários. Contudo, provocam disfunção sexual da mesma forma que os ISRS (6).

Nas últimas décadas foram desenvolvidos vários antidepressivos, que apesar de apresentarem como alvo os neurotransmissores monoaminérgicos e os seus recetores não se inseriam nas classes referidas previamente. Desta forma, apareceram os antidepressivos atípicos nos quais se inserem os inibidores da recaptação da noradrenalina e dopamina (bupropiona), os melatonérgicos (agonistas dos recetores da melatonina MT1 E MT2 e antagonistas dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2C}, promovendo a libertação de dopamina e noradrenalina(7) e os moduladores da serotonina (antagonizam e provocam uma *down-regulation* dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A} (8)(9).

Ainda assim, cerca de 60% dos doentes não consegue atingir uma resposta adequada no seguimento de uma terapia antidepressiva, seja pela falta de adesão, pelo efeito terapêutico demorado ou pela resistência da patologia á terapêutica (10).

A Depressão Resistente ao tratamento apresenta-se como uma Depressão Major na qual não ocorre resposta clínica, num espaço de 6 semanas, a pelo menos 2 antidepressivos de diferentes classes farmacológicas e a duas estratégias antidepressivas, em doses adequadas, num paciente que apresente adesão terapêutica (11). Importante referir ainda, que cerca de 30-40% da população diagnosticada com Depressão Major não atinge uma recuperação funcional, apesar da existência e aplicação de intervenções terapêuticas multimodais (12): otimização/aumento da dose, substituição farmacológica, combinação de classes, terapia electroconvulsiva, psicoterapia.

Uma das intervenções psicológicas com maior evidência clínica de resposta terapêutica é a psicoterapia, mais especificamente, a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), não só no tratamento da depressão como também de outras patologias psiquiátricas como as perturbações de ansiedade, somatoformes e de uso de substâncias (13). Uma meta-análise de 115 estudos mostrou ainda que, o tratamento combinado da TCC com farmacoterapia é significativamente mais eficaz em comparação com a utilização da farmacoterapia de forma isolado, apresentando também uma taxa de recidiva menor (14).

Apesar do número de pessoas que beneficia destas terapêuticas, existe ainda uma grande parte que permanece sintomática, observando-se, assim, uma clara necessidade de novas abordagens terapêuticas.

Atualmente, existe um renovado interesse no uso de substâncias psicadélicas como terapêutica, uma vez que apresentam uma promissora alternativa em diversas patologias que não são controladas através dos métodos atualmente disponíveis. De tal forma, nos últimos anos o número de artigos e estudos publicados que recaem sobre terapêutica com base em substâncias psicadélicas tem aumentado consideravelmente abrangendo não só, perturbações depressivas, mas também perturbações de adição, de ansiedade e de stresse pós-traumático.

No entanto, apesar destes avanços, persiste ainda um preconceito por parte da população em geral, tendo esta opinião sido muito moldada pelo “Controlled Substances Act” de 1971 e pela agenda política que motivou o seu aparecimento, prejudicando seriamente a investigação de inúmeras substâncias (15).

Ainda assim, após um grande período em que a sua investigação se viu impedida devido a questões sociopolíticas, é possível uma melhor exploração e entendimento destas substâncias e dos seus efeitos.

Apesar da elevada quantidade de artigos e estudos realizados nos anos 50 e 60, devido ao crescente uso dos psicadélicos como drogas recreacionais, em 1970 foi implementado o “Controlled Substances Act”, com a intenção de proporcionar um efeito benéfico sobre o indivíduo e sociedade em geral, reduzindo os danos, as mortes e a utilização das substâncias proibidas a que se refere mas que colocou um fim à investigação clínica, impedindo qualquer estudo utilizando psicadélicos clássicos o que provocou uma estagnação na descoberta das potencialidades destas moléculas em contexto terapêutico.

Psicadélicos

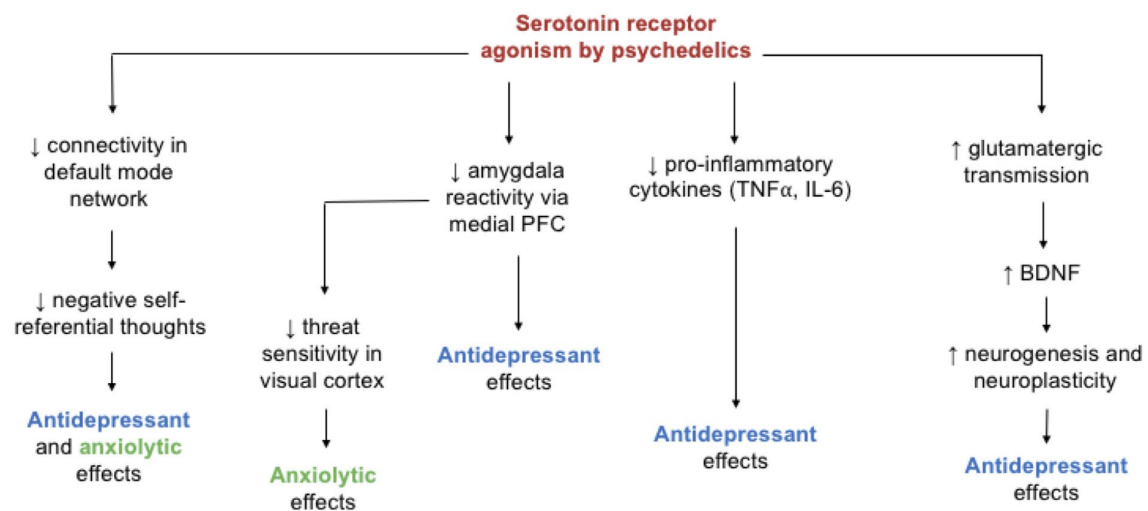
Os psicadélicos apresentam-se divididos em 3 grupos: os clássicos ou serotoninérgicos, os dissociativos e os delirantes. Os psicadélicos clássicos, agonistas do recetor de serotonina 5-HT_{2A}, podem ainda ser divididos na classe das indolealinas, da qual fazem parte o LSD(ácido lisérgico dietilamida), a psilocibina e a dimetiltriptamina(DMT), e na classe das fenilalquilaminas que engloba, por exemplo, a mescalina. O grupo dos psicadélicos dissociativos abrange a ketamina e o PCP(fenilciclo-hexilpiperidina), enquanto os psicadélicos delirantes são compostos por substâncias como a Atropina.

Psilocibina

A psilocibina encontra-se presente nos chamados cogumelos alucinogénios, sendo os primeiros relatos do seu consumo datados de há mais de 3000 mil anos aquando da utilização para rituais religiosos. Em 1959, Albert Hofmann sintetizou pela primeira vez psilocibina o que permitiu uma extensa investigação sobre o seu uso como terapêutica de várias perturbações mentais e até em psicoterapia (16).

A psilocibina, ao ser ingerida, é rapidamente desfosforilada em psilocina, na mucosa intestinal, que se presume ser o agente ativo no sistema nervoso central. Tal como outros psicadélicos clássicos, os efeitos da psilocibina, no sistema nervoso central parecem ser mediados principalmente pelo seu efeito agonista nos receptores 5-HT_{2A} (17). Estes efeitos incluem, flexibilidade cognitiva, plasticidade neural cortical, melhoria sustentada no bem-estar e otimismo levando a uma resposta anti depressora(2), tal como demonstrado na figura 1.

Figura 1 - Os múltiplos mecanismos neurobiológicos mediadores dos efeitos antidepressivos e ansiolíticos dos psicadélicos, que advêm do agonismo do recetor serotoninérgico 5-HT_{2A}.



Fonte: Retirado de Muttoni et al., (2019)

Após administração oral, os níveis máximos de concentração no sangue, de psilocibina, são atingidos entre os 60 e 105 minutos, apresentando uma semi-vida de 2,5 horas. Num espaço de 24 horas a psilocibina e a psilocina são completamente eliminadas do organismo principalmente através de excreção renal(65%), hepática e fecal(15-20%)(16).

O interesse em usar a psilocibina como agente terapêutico reapareceu quando foram publicados ensaios clínicos que mostraram que com uma preparação adequada e doses específicas, a psilocibina apresentava segurança e eficácia no alívio da depressão e ansiedade associadas a doenças terminais (18).

Ketamina

Ketamina foi sintetizada pela primeira vez em 1962 por Calvin Stevens e posteriormente, a partir dos anos 70, utilizada como anestésico dissociativo, substituindo a fenciclidina(PCP) por ter uma semivida mais curta a menos efeitos adversos. O principal efeito farmacológico da ketamina é o antagonismo não-competitivo do recetor NMDA, mas apresenta também agonismo para o recetor dopaminérgico D2 e inibe a recaptção da serotonina, dopamina e norepinefrina. (19) Grande parte das formulações da ketamina são racémicas contendo os enantiómeros S(+) ketamina (esketamina) e R(-) ketamina (arketamina), sendo a primeira já comercializada apresentando uma afinidade 3 a 4 vezes superior á da arketamina ao recetor NMDA (20). Acredita-se que maioria das propriedades antidepressivas da ketamina advém do seu impacto na neurotransmissão do glutamato, através do receptor NMDA, teoricamente a esketamina apresenta uma maior potencial de reproduzir melhores efeitos terapêuticos (21).

Apresenta uma semivida entre os 80 e os 180 minutos com, predominantemente, eliminação renal e conjugação hepática pela enzima CYP3A4 no seu metabolito ativo, mas menos potente, norketamina (22).

Os seus efeitos secundários descritos dependem do propósito do seu uso, no caso de ser administrada em doses anestésicas pode provocar sintomas dissociativos transitórios, arritmia, taquicardia, hipertensão, broncodilatação, diplopia e náusea. Quando é utilizada em doses crónicas, existem casos descritos de cistite. No que diz respeito aos seus efeitos antidepressivos são usadas doses sub-anestésicas, que variam entre 0,2 e 0,5mg/kg (22).

Ayahuasca

A ayahuasca é um chá de plantas tradicionalmente usado com fins terapêuticos e espirituais por populações indígenas da Bacia Amazónica (23). Na década de 1930, começou a ser utilizada em cenários religiosos de pequenos centros urbanos brasileiros, atingindo grandes cidades na década de 1980 encontrando-se em expansão desde então para várias outras partes do mundo (24). Ayahuasca é mais frequentemente preparada através de duas plantas: *Psychotria viridis* que contém o psicadélico N,N-dimetil-triptamina (N,N-DMT), agonista dos recetores de seretonina (5HT-2) e sigma (SIG-1R) e

Banisteriopsis caapi, rico em inibidores reversíveis de monoamina oxidase (MAOi), tais como harmina, harmalina e tetrahydroharmina (25).

Os efeitos psicológicos agudos da ayahuasca duram cerca de 4 horas e incluem alterações perceptivas, cognitivas, emocionais e afetivas. Embora sejam frequentemente relatadas náuseas, vômitos e diarreia, todos os indícios apontam para um bom perfil de segurança, não despoletando comportamentos aditivos e não tendo sido associada a psicopatologia, ou deterioração cognitiva ou da personalidade, promovendo apenas uma resposta simpaticomimética moderada (26).

Este trabalho tem como objectivo avaliar o potencial uso de psicadélicos, tanto clássicos como dissociativos, mais especificamente a ketamina, a psilocibina e a ayahuasca, como terapêutica na Depressão Major resistente ao tratamento.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com recurso a bases de dados, particularmente, Pubmed, SciELO e Google Scholar. A pesquisa de artigos teve como palavras-chave: “psychedelics”, “psilocybin”, “Ketamin”, “Ayahuasca”, “DMT”, “Major depression”, “treatment resistant depression”. Foram selecionados apenas ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo ou por um agente ativo, publicados nos últimos 5 anos. Excluíram-se os estudos que incidissem sobre outras comorbilidades juntamente com a depressão. Não foi imposta qualquer limitação em relação ao tamanho da amostra populacional ou ao local onde decorreu o estudo.

Resultados

Segundo a metodologia previamente descrita e após a exclusão de artigos duplicados foram selecionados 4 artigos, 1 que aborda o efeito de uma dose única de ayahuasca, 1 que comparou a utilização da psilocibina com o escitalopram, 1 que incidiu sobre a ketamina usando midazolam como placebo e 1 que incidiu sobre a esketamina associada a um antidepressivo comparando com a utilização de um placebo associado a um antidepressivo. O resumo dos artigos abordados nesta revisão encontra-se na tabela apresentada de seguida.

| Autor | Tipo de Estudo | Psicadélico | Amostra | Dose | Resultados |
|-------------------------------|------------------------------------------------------|---------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Palhano Fontes et al., (2018) | estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo | Ayahuasca/DMT | N=29 | Dose única: <ul style="list-style-type: none"> 0,36mg/kg de N, N-DMT 1ml/kg Placebo | HAMD – redução de 24,04 para 9,72 ao 7ºdia (ayahuasca) vs redução de 19,73 para 16,72 ao 7ºdia (Placebo) MADRS – ayahuasca dia 1 - 46%, dia 7 – 36% vs placebo dia 1 - 42%, dia 7 – 7% BPRS (ayahuasca) – 34,8% CADSS (ayahuasca) – 21,6% |
| Carhart-Harris et al., (2021) | estudo randomizado duplo-cego controlado | Psilocibina | N=59 | <ul style="list-style-type: none"> Grupo psilocibina: 25mg Psilocibina + 1 cápsula placebo diária (3 semanas) + 25 mg psilocibina + 2 cápsulas placebo diárias (3 semanas) Grupo Escitalopram 1mg psilocibina + escitalopram 10mg diário (3 semanas) + 1mg psilocibina + 2 escitalopram 10mg diário (3 semanas) | QIDS-SR-16 (6 semanas apos 1ªdose) <ul style="list-style-type: none"> Psilocibina -8,0 ±1,0 Escitalopram -6,0 ±1,0 Taxa de resposta (QIDS-SR-16) <ul style="list-style-type: none"> Psilocibina 70% Escitalopram 48% Taxa de remissão (QIDS-SR-16) <ul style="list-style-type: none"> Psilocibina 57% Escitalopram 28% Efeitos secundários <ul style="list-style-type: none"> Psilocibina 87% Escitalopram 82% |
| Phillips et al., (2019) | estudo duplo cego randomizado cruzado | Ketamina | N=41 | Fase 1: Dose única de ketamina 0,5mg/kg ou midazolam 2mg Fase 2: 3 vezes por semana durante 2 semanas de ketamina 0,5mg/kg Fase 3: 1 vez por semana durante 4 semanas de ketamina 0,5mg/kg | Fase 1 - MADRS (24h após administração): <ul style="list-style-type: none"> Ketamina -10,9 Midazolam -2,8 Fase 2 – MADRS: <ul style="list-style-type: none"> após cada administração – -2,0(média) no final das 2 semanas – -21,6(média) Fase 3 – MADRS: <ul style="list-style-type: none"> não houve alterações significativas no score |
| Popova et al., (2019) | estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo | Esketamina | N=223 | Grupo esketamina: 2 vezes por semana esketamina 56-84mg + antidepressivo Grupo placebo: 2 vezes por semana placebo + antidepressivo | MADRS (28ª dia): <ul style="list-style-type: none"> esketamina + antidepressivo - 21,4 placebo + antidepressivo -17,0 Redução ≥50% no MADRS: <ul style="list-style-type: none"> 16,5% - esketamina + antidepressivo 10,8% - Placebo + antidepressivo |

Legenda: HAMD: Hamilton Depression Rating Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CADSS: Clinician-Administered Dissociative States Scale; QIDS-SR-16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report (16 item).

Discussão

De forma a averiguar a viabilidade, segurança e eficácia do uso de substâncias psicadélicas, mais especificamente a psilocibina, a ketamina e a ayahuasca, como terapêutica da depressão resistente ao tratamento será, de seguida, feita uma análise dos resultados dos 5 estudos apresentados previamente.

Um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo foi realizado em 2018, foi realizado com o objetivo de verificar os potenciais efeitos rápidos da ayahuasca na depressão resistente a tratamento(24). Este estudo incluiu 29 doentes com o diagnóstico de depressão unipolar maior, de acordo com o DSM-IV, resistente à terapêutica, que no momento em que foram selecionados se encontravam num episódio depressivo moderado a severo (score ≥ 17 na *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D)(27). Após a seleção dos participantes, estes passaram por um período de 2 semanas de *washout* (período necessário para que a concentração de um medicamento seja negligenciável) com o objetivo de não se encontrarem sob o efeito de qualquer antidepressivo. Os participantes receberam uma dose única de 1ml/kg de placebo ou ayahuasca (que continha 0,36 mg/kg de N, N-DMT), sendo que os efeitos agudos foram avaliados através da *Clinician-Administered Dissociative States Scale* (CADSS)(28), *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS)(29) e *Young Mania Rating Scale* (YMRS)(30) à 1:40h, 2:40h e 4 horas após o consumo tendo à sua disposição dois investigadores, oferecendo suporte quando necessário. As administrações ocorreram num ambiente tranquilo e confortável com temperatura controlada, os pacientes foram lembrados dos efeitos que poderiam experienciar, e estratégias para ajudar a aliviar eventuais dificuldades. Foi pedido aos participantes que voltassem, 1, 2 e 7 dias após a administração para se realizarem avaliações de seguimento. O *outcome* primário medido foi a alteração na gravidade da depressão avaliada pela escala HAM-D

comparando o resultado inicial e após 7 dias. O *outcome* secundário foi a alteração no score MADRS (31) ao dia 1, 2 e 7 após a administração. As taxas de remissão foram também examinadas e foram definidas como HAM-D \leq 7 ou MADRS \leq 10. Observou-se, através da escala HAM-D, que os participantes que receberam a doses de ayahuasca apresentaram uma redução significativa na gravidade da depressão (média inicial de 24,07 e ao dia 7 de 9,72), quando comparados com os que receberam a dose de placebo (média inicial de 19,73 e ao dia 7 de 16,72). Em termos de resposta ao tratamento, medida através da escala MADRS, verificou-se melhoria do quadro clínico a partir do primeiro dia após o tratamento com ayahuasca em comparação com o grupo que recebeu o placebo, esta tendência manteve-se tanto no segundo como no sétimo dia após a administração. A taxa de remissão apresentou resultados praticamente iguais entre grupos no primeiro dia (ayahuasca – 46%; placebo – 42%), no sétimo dia após a administração já se verificou uma tendência significativa com o grupo placebo a apresentar uma taxa de remissão de 7% enquanto que no grupo em que foi administrada ayahuasca esta foi de 36%. No que diz respeito a efeitos adversos agudos, houve um ligeiro aumento, 34,8% (BPRS) e 21,6% (CADSS), 1:40h após a administração de ayahuasca não se tendo observado aumento dos mesmos durante as medições seguintes nem aumento dos sintomas maníacos em qualquer altura do estudo. Importante referir a ocorrência de náusea transitória (Ayahuasca =71%, placebo = 26%), vômitos (Ayahuasca =50%, placebo = 73%), cefaleia transitória (Ayahuasca = 42%, placebo = 53%) e agitação (Ayahuasca = 50%, placebo = 20%). Sendo assim, no que toca a efeitos adversos, náusea esteve presente em grande parte dos participantes estando muitas vezes associadas a vômitos, mas não houve registo de efeito secundários graves indicando segurança associada a este psicadélico em doses controladas. Importante referir que este estudo apresentou um efeito de placebo bastante elevado, estando relacionado com vários fatores. Por um lado, os participantes deste estudo encontravam-se inseridos na classe económica baixa e sobre vários fatores de stress psicológico e segundo os próprios durante o estudo estavam num ambiente confortável e com muito apoio. Por outro, 76% dos pacientes apresentavam perturbações de personalidade, estando estas associadas a maiores taxas de resposta ao efeito placebo.

Com o objetivo de colmatar a falta de comparações diretas entre a psilocibina e a terapêutica já estabelecida para a depressão, foi realizado um estudo de fase 2 duplo-cego, que integrou 59 participantes, em que se comparou psilocibina com um inibidor seletivo da recaptção da serotonina, o escitalopram (32). Para a integração neste estudo, foi exigido um score mínimo de 17 na *Hamilton Depression Scale*(HAM-D-17), indicando uma perturbação depressiva moderada a severa. Foi ainda necessário que os pacientes selecionados cessassem qualquer terapêutica psiquiátrica 2 semanas e psicoterapia 3 semanas previamente ao início do ensaio. De forma a definir o estado basal de cada participante, estes foram submetidos a uma ressonância magnética funcional e ainda realizaram testes cognitivos e afetivos juntamente com uma sessão terapêutica preparatória. No dia seguinte, foi administrada uma dose de 25mg de psilocibina aos pacientes que integravam o grupo da psilocibina (30 pessoas) e uma dose de 1 mg de psilocibina ao grupo que iria receber escitalopram (29 pessoas), os autores do estudo consideraram que esta administração teria uma atividade negligenciável. Todos os participantes foram informados de que iriam receber psilocibina, de modo a estandardizar as expectativas, não sendo a dose administrada revelada. Após a administração foram fornecidas cápsulas contendo placebo, ao grupo que recebeu 25mg de psilocibina, ou 10mg de escitalopram ao grupo a que foi administrada 1 mg de psilocibina, que os pacientes teriam de tomar todos os dias até à administração seguinte de psilocibina. 3 semanas após a primeira dose os participantes receberam a segunda dose de psilocibina ou de placebo (no caso do grupo a que foi administrada a dose de 1mg de psilocibina), tendo ambos os grupos participado, no dia seguinte, numa sessão psicológica de integração. Depois da segunda dose os participantes foram instruídos a tomar 20mg de escitalopram ou duas cápsulas de placebo (20mg de escitalopram ao grupo do escitalopram e placebo ao grupo da psilocibina). Os participantes foram chamados 3 semanas depois da segunda dose de forma a avaliar os *outcomes* integrados no estudo, voltando a realizar uma ressonância magnética funcional e os testes cognitivos e afetivos. Foram ainda seguidos durante 6 meses pelos investigadores do estudo, mas na altura da publicação do estudo ainda não tinham sido recolhidos os resultados provenientes desse seguimento. O *outcome* clínico primário deste estudo foi a alteração do score no 16-item *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-*

Report (QIDS-SR-16 – scores mais elevados indicam uma maior gravidade do síndrome depressivo) 6 semanas após a primeira dose, em relação ao estado basal de cada participante (a média de score no grupo da psilocibina foi 14,5 e no grupo do escitalopram 16,4). Foram ainda avaliados como *outcomes* secundários a taxa de remissão e de resposta também calculadas através do QIDS-SR-16 e as alterações nos scores QIDS-SR-14, *Beck Depression Inventory* 1A (BDI-1A), HAM-D-17 e pela *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*. Importante referir a criação da *Post-Treatment Changes Scale* pelos investigadores responsáveis por este estudo de forma a averiguar os efeitos secundários ou outros fenómenos que pudessem estar associados a compostos psicadélicos ou a inibidores seletivos da recaptção da serotonina, funcionando como uma medida que permite concluir o *outcome* de segurança. Em relação ao *outcome* primário, alteração no score do QIDS-SR-16, o grupo da psilocibina apresentou uma variação de -8.0 ± 1.0 e o grupo que recebeu escitalopram de -6.0 ± 1.0 indicando não existir uma diferença significativa entre os dois grupos. Em relação aos *outcomes* secundários, 70% dos pacientes no grupo da psilocibina e 48% no grupo do escitalopram, apresentaram resposta á terapêutica de acordo com QIDS-SR-16. Através do mesmo questionário avaliou-se a taxa de remissão que ocorreu em 57% dos pacientes no grupo psilocibina e em 28% no grupo escitalopram. Nos restantes *outcomes* secundários os resultados foram mais favoráveis no grupo da psilocibina. Em toda a duração deste estudo não foram registados efeitos secundários graves, casos de alterações da percepção visual, sintomas psicóticos ou comportamentos relacionados com dependência em qualquer dos grupos intervenientes. Ambos apresentaram percentagens semelhantes de participantes com efeitos secundários leves a moderados, 87% no caso da psilocibina e 83% no grupo do escitalopram. Os doentes incluídos no grupo da psilocibina exibiram sintomas adversos tipicamente 24 horas após o dia em que lhe era administrada a psilocibina, sendo a mais comum cefaleia. Referiram ainda uma melhoria na capacidade de sentir compaixão, emoções intensas e prazer, e uma menor sensação de sonolência em relação aos participantes incluídos no grupo do escitalopram, que por sua vez apresentou mais casos de ansiedade e boca seca.

Em estudos anteriores foi demonstrado que doses subanestésicas de ketamina apresentam efeitos antidepressivos rápidos, mas transitórios, em doentes com

depressão resistente ao tratamento (22). Deste modo, foi necessário averiguar os efeitos antidepressivos de administrações repetidas de ketamina e também o potencial prolongamento da resposta á terapêutica com administrações de manutenção. São estes os objetivos de um estudo duplo cego randomizado cruzado(33), realizado em 2019, com 41 participantes com depressão resistente e um score ≥ 25 no MADRS. Os pacientes mantiveram a sua medicação psicotrópica, sem alteração na dose, durante a realização do estudo. Este estudo foi dividido em 3 fases. A fase 1 tinha como propósito testar a eficácia da ketamina quando comparada com um controlo ativo, nesta fase, foi administrada aos participantes uma única dose de ketamina(0,5mg/kg) ou de midazolam, sendo a seleção duplo cega randomizada e cruzada. Cada administração apresentou um intervalo mínimo de 7 dias entre si tendo sido exigido, para que os pacientes prosseguissem para a segunda administração e fase 2, que obtivessem no mínimo 80% do seu score inicial na MADRS. O objetivo da fase 2 foi testar o restabelecimento da resposta antidepressiva após recidiva e avaliar a eficácia de administrações repetidas. Nesta fase foi administrada ketamina, 3 vezes por semana durante 2 semanas. Na terceira fase, foram apenas incluídos os participantes que alcançaram resposta clínica após a segunda fase, tendo sido submetidos a uma administração semanal de ketamina durante 4 semanas. Resposta clínica antidepressiva foi considerada como uma diminuição $\geq 50\%$ do score inicial da MADRS (prévio à fase 1). A dose média de ketamina administrada nas 3 fases foi de 40mg (intervalo entre 26 e 60mg). Como *outcome* primário, na fase 1, foi definida a alteração no score da MADRS, comparando o valor pré administração e 24 horas após a mesma, enquanto os *outcomes* secundários foram a comparação do score inicial com os resultados obtidos às 2 horas e 7 dias na MADRS. Para a fase 2 analisaram o score na MADRS após cada administração, considerando a sua alteração como *outcome* primário. Foi ainda estudada a proporção de participantes que apresentaram resposta clínica antidepressiva e a que cumpriu critérios de remissão (MADRS ≤ 10). Os efeitos secundários gerais foram registados com a *Systematic Assessment for Treatment Emergent Events* enquanto que os sintomas dissociativos foram avaliados através da *Clinician-Administered Dissociative States Scale* (CADSS). 41 participantes foram incluídos na fase 1, apresentando scores na MADRS inferiores, em todos os momentos de avaliação realizados, após receberem a dose de

ketamina em comparação com os scores obtidos após a dose de midazolam. Quanto ao outcome primário, os participantes apresentaram uma redução média de 10.9 no score obtido após a dose de ketamina enquanto a dose de midazolam levou a uma redução média de 2.8 no score da MADRS. 24 horas após a administração da dose de ketamina 11 participantes (27%) atingiram resposta antidepressiva clínica, reduzindo em média 22.3 pontos no score analisado, e dois cumpriram critérios de remissão. Os participantes que não responderam clinicamente (30) apresentaram uma redução média de 6.7 no score da MADRS. Durante a fase 2, em média, os participantes apresentaram uma redução de 2 pontos, após cada administração de ketamina, no score da MADRS. Dos 41 participantes envolvidos na fase 2, 39 realizaram as 6 administrações. Na visita de follow-up da fase 2, 23 pacientes (59%) atingiram resposta clínica antidepressiva, como uma diminuição média de 21.6 pontos no score, e 9 (23%) apresentaram um score ≤ 10 na MADRS (remissão). De referir que foram necessárias 3 ou mais administrações de ketamina para que 77% dos pacientes atingissem resposta clínica antidepressiva. Os participantes que obtiveram uma melhoria de, no mínimo, 50 % no score da MADRS após as 6 doses de ketamina (N=23) prosseguiram para a fase de manutenção (fase 3). A análise dos resultados obtidos nesta fase não revelou alterações significativas no score da MADRS, ou seja, a diminuição da frequência das doses de ketamina (de 3 vezes por semana para 1 vez por semana) não provocou um aumento do score, 21 dos 23 pacientes que participaram nesta fase mantiveram a resposta clínica no final das 4 semanas. Não ocorreram quaisquer efeitos secundários graves durante a realização deste estudo. Em termos de efeitos secundários leves a moderados, os mais comuns, associados à ketamina, foram tonturas, parestesias, alterações visuais e efeitos cardiorrespiratórios. O aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca (efeitos cardiorrespiratórios) foi ligeiro e reverteu, em média, 24 minutos após a administração. Os efeitos dissociativos foram analisados formalmente em 22 participantes, sendo que após a dose de ketamina os scores da CADSS foram significativamente mais elevados que após a dose de midazolam, voltando ao estado inicial 2 horas depois. Foi demonstrada uma diminuição dos scores da CADSS ao longo do estudo, verificando-se assim cada vez menos efeitos dissociativos após tomas repetidas de ketamina. Nenhum participante deste estudo apresentou qualquer comportamento de craving ou adição.

Uma vez que o midazolam não apresenta efeitos dissociativos pode ter ocorrido alguma interferência na ocultação pretendida no que diz respeito á fase 1 deste estudo, sendo assim, uma limitação a ter em conta.

De forma a encontrar uma forma eficaz de administrar ketamina em ambulatório realizaram-se estudos com esketamina em spray nasal. Este estudo, de fase 3 duplo-cego placebo controlado, teve como objetivo comparar, em pacientes com depressão resistente a terapêutica, o uso de esketamina em spray nasal com placebo, ambos, em associação com um novo antidepressivo (34). O estudo consistiu em 3 fases, uma fase inicial de 4 semanas em foi avaliada a resposta dos participantes ao atual antidepressivo oral, uma fase de tratamento em que foi administrado um novo antidepressivo com placebo ou esketamina em spray nasal e fio realizada nas 4 semanas seguintes por fim uma fase de *follow-up* com 24 semanas de duração. O critério de inclusão foi definido como a não resposta (<25% de melhoria) a um ou até 5 antidepressivos (segundo o *Massachusetts General Hospital [MGH], Antidepressant Treatment Response Questionnaire*) no atual episódio depressivo estando medicado, no mínimo, 2 semanas previamente ao início do estudo, com um antidepressivo diferente, acima ou na dose terapêutica mínima. Tal como referido anteriormente, os participantes permaneceram com antidepressivo inicial mais 4 semanas tendo sido reavaliada(no final das 4 semanas) a sua resposta á terapêutica através da *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)*, os que não apresentaram resposta (definida como <25% de melhoria clinica no MADRS score e um MADRS score maior ou igual a 28 no fim da segunda e da quarta semanas) foram incluídos na fase de tratamento. No início desta fase os pacientes descontinuaram a sua terapêutica antidepressiva, sendo randomizados para receber, 56mg ou 84mg, de esketamina (iniciaram o estudo com 56mg existindo a possibilidade de aumentarem a dose para 84mg) ou placebo (administrado 2 vezes por semana), combinados com um antidepressivo oral (toma diária). O novo antidepressivo administrado foi escolhido entre duas classes, um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (escitalopram ou sertralina), ou um inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina (duloxetina ou venlafaxina de libertação prolongada), tendo em conta a medicação antidepressiva antecedente considerando que não poderia ser um antidepressivo ao qual o participante tivesse apresentado resistência(durante o atual episódio depressivo) ou intolerância (em qualquer altura da vida).

Neste estudo, foi delineado, como *endpoint* primário, a alteração no score obtido na MADRS comparando o dia 1 com o dia 28, e como *endpoints* secundários, a proporção de participantes com início de resposta clínica. Deste modo, o estudo incluiu 223 pacientes (114 inseridos no grupo da esketamina e 109 no grupo do placebo), tendo terminado a fase de tratamento (28 dias), 197 (86,8%). Todos os pacientes do grupo da esketamina associada ao antidepressivo iniciaram o estudo com uma dose de 56mg, aquando do termino das 4 semanas dois terços dos participantes teriam sentido a necessidade de aumentar a dose para 84mg (no dia 4 54,2% mantinha-se na dose inicial e 45,8% subiu a dose). Em ambos os grupos o score médio da MADRS (*endpoint* primário) diminuiu ao dia 28 em comparação com o estado basal definido no início do estudo, favorecendo o grupo da esketamina em relação ao placebo (diferença média dos mínimos quadrados = -4.0, SE=1.69, 95% CI=-7.31, -0.64; p=0.020). A resposta inicial foi rápida e crescente com o doseamento repetido, com uma diferença média dos mínimos quadrados de -3.3, a favorecer a esketamina, 24 horas após a primeira administração. (-2,9 ao 8ºdia, -2.0 ao 15ºdia, -3.8 ao 22ºdia e -4.0 ao 28ºdia). Quanto à proporção de pacientes com uma redução $\geq 50\%$ na MADRS no dia 2 (24 horas após a primeira administração) e que manteve essa redução no final da fase de tratamento (*endpoint* secundário chave), esta foi maior no grupo esketamina mais antidepressivo (7.9%) que no grupo do placebo mais antidepressivo (4.6%), mas estatisticamente significativa. No grupo da esketamina apresentou 18 de 109 (16,5%) participantes com uma redução $\geq 50\%$ na MADRS no dia 2 enquanto o grupo do placebo apresentou 11 de um total de 192 participantes (10,8%). Não havendo diferença estatística significativa no *endpoint* secundário principal os restantes *endpoints* secundários não puderam ser avaliados. A proporção de pacientes que, num dado ponto de tempo, reponderam á terapêutica e se encontravam em remissão em ambos os grupos aumentou ao longo do tempo durante a fase de tratamento, com 70 de 101 pacientes (69,3%) no braço de esketamina mais antidepressivo e 52 de 100 pacientes (52,0%) no braço de antidepressivo mais placebo a apresentarem resposta clínica no 28º dia. No dia 28, 53 de 101 (52,5%) e 31 de 100 (31,0%) pacientes dos respetivos grupos de tratamento estavam em remissão, com um NNT de 5 para remissão. Os efeitos secundários mais frequentemente observados nos pacientes do grupo da esketamina associada com antidepressivo foram tonturas,

dissociação, disgeusia, vertigens e náusea, sendo a sua incidência 2 a 10 vezes menor no grupo do placebo. A maioria dos efeitos secundários foram ligeiros ou moderados e transitórios, com início pouco após a administração e com resolução 1,5 horas depois. Existiram 9 pacientes que devido a efeitos secundários descontinuaram o tratamento, 8 no grupo da esketamina e um no grupo placebo.

Conclusões

Através do estudo de Palhano-Fontes et al.(24), verificou-se um rápido efeito antidepressivo após uma dose única de ayahuasca em comparação com o placebo. A gravidade da depressão apresentada pelos participantes diminuiu, em graus diferentes, tanto no grupo que recebeu ayahuasca como no grupo de controlo. Ainda assim, a melhoria apresentada nas diferentes escalas psiquiátricas foi constantemente superior no grupo da ayahuasca apresentando assim provas do valor antidepressivo da ayahuasca quando administrada em doses e ambiente apropriados. Os autores do estudo acreditam que o efeito antidepressivo da ayahuasca advém em parte, da sua ação nos recetores sigma-1, mas de uma forma mais significativa da atividade inibidora da MAO. Desta forma, este estudo, suporta a ideia de que a ayahuasca apresenta potencial terapêutico antidepressivo associado a um bom perfil de segurança. De forma a cimentar estes resultados será necessária a realização de estudos com amostras populacionais maiores e comparando com antidepressivos utilizados na prática clínica.

No que diz respeito à psilocibina(32), o estudo analisado não apresentou diferença significativa nos resultados do *outcome* primário. Ainda assim, os *outcomes* secundários favoreceram a psilocibina o que motiva a realização de estudos mais prolongados uma vez que o escitalopram apresenta um efeito antidepressivo demorado. Importante referir que o efeito secundário mais prevalente foram cefaleias transitórias, apresentando taxas menores de ansiedade e disfunção sexual, o que favorece ainda mais a investigação da psilocibina como tratamento da depressão.

Quanto ao estudo de Phillips et al.,(33) este confirmou que doses subanestésicas de ketamina providenciam uma forma segura, eficaz e rápida de redução dos sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Foi também o

primeiro estudo a demonstrar a manutenção dos efeitos antidepressivos aquando da diminuição da frequência de administração para uma vez por semana e ainda que a ketamina tem capacidade de gerar resposta terapêutica após a sua interrupção e recidiva sintomática. Pelo facto de os participantes não terem suspendido a sua medicação antidepressiva no decorrer da duração do estudo apenas é possível concluir que a ketamina se apresenta eficaz como tratamento adjuvante.

Com o estudo de Popova et al.,(34) foi possível concluir que mesmo com uma administração através de um spray nasal de esketamina, mais segura e que permite tratamento em ambulatório, se atingem resultados clínicos e estatisticamente significativos no que toca à diminuição de sintomas depressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento. Este estudo permitiu colmatar, desta forma, a falha de Phillips et al.,(33) provando a sua eficácia como monoterapia. De referir ainda, que os resultados obtidos se mostraram superiores à olanzapina em associação com fluoxetina, tratamento aprovado para a depressão resistente a tratamento.

Concluindo, dentro dos psicadélicos analisados nesta revisão, a ketamina é o que apresenta maior evidência da sua eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento apresentando ainda uma forma de administração que permite a sua utilização em ambulatório. Ainda assim, a psilocibina e a ayahuasca demonstraram um potencial que merece a continuação da sua investigação, necessitando de estudos mais prolongados e com amostras populacionais maiores

Bibliografia

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 10 de Novembro de 2018;392(10159):1789–858.
2. Muttoni S, Ardissino M, John C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *J Affect Disord*. Novembro de 2019;258:11–24.
3. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. Fevereiro de 2015;23(1):1–21.
4. López-Muñoz F, Álamo C, Juckel G, Assion H-J. Half a Century of Antidepressant Drugs: On the Clinical Introduction of Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclics, and Tetracyclics. Part I: Monoamine Oxidase Inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. Dezembro de 2007;27(6):555–9.
5. Papakostas, George. (2008). Tolerability of modern antidepressants. *The Journal of clinical psychiatry*. 1 de Fevereiro de 2008;69 Suppl E1. 8-13.
6. Millan, Mark & Gobert, Alain & Lejeune, Françoise & Newman-Tancredi, Adrian & Rivet, Jean Michel & Auclair, Agnès & Peglion, J. S33005, a Novel Ligand at Both Serotonin and Norepinephrine Transporters: I. Receptor Binding, Electrophysiological, and Neurochemical Profile in Comparison with Venlafaxine, Reboxetine, Citalopram, and Clomipramine. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. Setembro de 2001;298. 565-80.
7. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *The Lancet*. Agosto de 2011;378(9791):621–31.
8. Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disord*. Dezembro de 1998;51(3):237–54.
9. Sheffler ZM, Abdijadid S. Antidepressants. 2021 Feb 7. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30844209.
10. Goldberg, Simon & Pace, Brian & Nicholas, Christopher & Raison, Charles & Hutson, Paul. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Research*. Janeiro de 2020; 284. 112749. 10.1016/j.psychres.2020.112749.

11. Sackeim, Harold. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 62: S1-S17. *The Journal of clinical psychiatry*. Fevereiro de 2001; 62 Suppl 16. 10-7.
12. Corriger A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther*. Agosto de 2019;Volume 13:3051–67.
13. Gautam M, Tripathi A, Deshmukh D, Gaur M. Cognitive Behavioral Therapy for Depression. *Indian J Psychiatry*. 2020;62(8):223.
14. Gelder M, Andreasen N, Lopez-Ibor J, Geddes J, editores. *New Oxford Textbook of Psychiatry* [Internet]. 2.^a ed. Oxford University Press; 2012 [citado 24 de Maio de 2021]. Disponível em: <http://www.oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199696758.001.0001/med-9780199696758-book-1>
15. Sessa B. The 21st century psychedelic renaissance: heroic steps forward on the back of an elephant. *Psychopharmacology (Berl)*. Fevereiro de 2018;235(2):551–60.
16. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol*. Março de 2014;24(3):342–56.
17. Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*. 2017;14(3):734-740.
18. Brown RT, Nicholas CR, Cozzi NV, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, et al. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet*. Dezembro de 2017;56(12):1543–54.
19. Bergman SA. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog*. 1999;46(1):10-20.
20. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*. Novembro de 1998;87(5):1186-93.
21. Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Kamphuis J, van Asselt ADI, Touw DJ, aan het Rot M, et al. Oral esketamine for treatment-resistant depression: rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. Dezembro de 2019;19(1):375.
22. Kraus C, Rabl U, Vanicek T, et al. Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression [published correction appears in *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017 Jun;21(2):161]. *Int J Psychiatry Clin Pract*. Junho de 2017;21(1):2-12.
23. Luna LE. 1. Indigenous and mestizo use of ayahuasca. An overview. Agosto de 2016;21.
24. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant

- depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*. Março de 2019;49(4):655–63.
25. Riba J, Valle M, Urbano G, Yritia M, Morte A, Barbanoj MJ. Human Pharmacology of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther*. Julho de 2003;306(1):73–83.
 26. Barbosa PCR, Strassman RJ, da Silveira DX, Areco K, Hoy R, Pommy J, et al. Psychological and neuropsychological assessment of regular hoasca users. *Compr Psychiatry*. Novembro de 2016;71:95–105.
 27. Gellman MD, Turner JR, editores. *Encyclopedia of Behavioral Medicine* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [citado 3 de Maio de 2021]. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1005-9>
 28. Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, Southwick SM, Marmar C, Charney DS, et al. Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress*. Janeiro de 1998;11(1):125–36.
 29. Crippa JAS, Sanches RF, Hallak JEC, Loureiro SR, Zuardi AW. A structured interview guide increases Brief Psychiatric Rating Scale reliability in raters with low clinical experience: An interview guide for BPRS. *Acta Psychiatr Scand*. Junho de 2001;103(6):465–70.
 30. Vilela JAA, Crippa JAS, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*. Setembro de 2005;38(9):1429–39.
 31. Montgomery SA, Åsberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Br J Psychiatry*. Abril de 1979;134(4):382–9.
 32. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med*. 15 de Abril de 2021;384(15):1402–11.
 33. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. Maio de 2019;176(5):401–9.
 34. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. Junho de 2019;176(6):428–38.