

CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FUNDAÇÃO ASSIS GURGACZ
MATHEUS GONZALES FROZA

POTENCIAL USO DA PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Cascavel
2020

MATHEUS GONZALES FROZA

POTENCIAL USO DA PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Trabalho apresentado como requisito parcial para a conclusão da disciplina Trabalho de conclusão de curso II do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz – FAG.

Orientador: Prof. Dr. Vagner Fagnani Linartevichi.

Cascavel

2020

POTENCIAL USO DA PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Trabalho apresentado ao Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação do Professor Doutor Vagner Fagnani Linartevichi.

BANCA EXAMINADORA

Professor Orientador: Dr. Vagner Fagnani Linartevichi
Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. Cascavel-PR
Doutor em Farmacologia (UFSC)

Giovane Douglas Zanin

Claudinei Mesquita da Silva

Cascavel, 06 de outubro de 2020.

Sumário

1. REVISÃO DA LITERATURA	6
1.1. Histórico da psilocibina	6
1.2. Características da psilocibina	8
1.3. Depressão ou Distúrbio Depressivo Maior (DDM)	9
1.4. Evidências clínicas para o uso da psilocibina	10
1.4. Referências.....	13
2. ARTIGO ORIGINAL.....	15
2.1.Introdução	16
2.2. Metodologia	18
2.3. Resultados e discussão	19
2.3.1. Estudos sobre a psilocibina na depressão	21
2.3.2. Possibilidades terapêutica.....	25
2.3.3. Efeitos reportados da psilocibina	26
2.3.4. Segurança.....	29
2.3.5. Limitações	30
2.4. Considerações finais	32
2.5. Referências	33

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Histórico da psilocibina

A psilocibina (O-fosforil-4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina) é um alcaloide do grupo das triptaminas que pode ser naturalmente encontrado ao redor do mundo, sendo composto psicoativo presente em mais de 100 espécies de fungos e cogumelos, principalmente nos cogumelos do gênero *Psilocybe*. Os cogumelos do gênero *Psilocybe* foram utilizados por diversos povos e civilizações durante séculos, se não milênios, com propósitos medicinais ou religiosos (DANIEL, HABERMAN, 2017).

Apesar dos milênios passados e a morte da grande maioria dessas civilizações, foi a preservação de seu uso tradicional religioso que propiciou o “descobrimento” dessa substância pelo químico suíço Albert Hoffmann, que teve acesso aos cogumelos *Psilocybe mexicana* após expedições realizadas pelo casal R. G. WASSON que estudavam essa espécie e seu uso em territórios Mazatecas, Chatinos e Astecas (LEARY et al, 1963).

Albert Hoffmann e colaboradores foram os primeiros a identificar a psilocibina como um composto psicoativo, e a realizarem a síntese desta molécula nos laboratórios da Sandoz em Basel, na Suíça. Em 1959 a psilocibina foi batizada pela Sandoz como Indocybin e começou a ser comercializada para pesquisas clínicas e terapêuticas (GEIGER, WURST, DANIELS, 2018).

Dado o início de sua comercialização, pesquisas realizadas no decorrer da década de 60 já buscavam esclarecer os efeitos da psilocibina no corpo e na mente humana. Um dos estudos preliminares foi realizado com 175 voluntários saudáveis (127 homens e 48 mulheres), onde receberam dosagens variadas (entre 4mg e 100mg) deste composto em ambiente controlado e acompanhados por um líder de grupo experiente e um psiquiatra. No decorrer do estudo não foram observados efeitos físicos duradouros em nenhum dos pacientes, incluindo entre estes uma gestante, e, quando questionados, 62% dos pacientes acreditavam ter suas vidas mudadas para melhor após essa experiência e 88% relataram ter aprendido algo de valor (LEARY, LITWIN, & METZNER, 1963).

Devido ao abrupto crescimento no consumo de drogas ocorrido no decorrer dos anos 60 e 70, a psilocibina se tornou conhecida como uma droga

psicodélica sendo consumida recreativamente através da ingestão dos cogumelos, que secos contém entre 0.5% a 2% (m/m) deste composto, apresentando concentrações variadas dependendo das espécies, gêneros, origem ou condições de crescimento, usada recreativamente (OLIVEIRA, 2017).

Este aumento significativo no seu consumo recreativo ocasionou a sua inclusão na Lei de Substâncias Controladas (CSA), criada em 1970 pelo governo dos Estados Unidos, a qual classifica as drogas psicodélicas como drogas de alto risco e com alto potencial de abuso. A partir da criação desta lei, praticamente todas as pesquisas em torno desta e outras drogas foram paralisadas, desincentivadas ou não recebiam reconhecimento devido às pesquisas serem de natureza pequena ou apresentar metodologia inconsistente com os padrões atuais de pesquisa. Porém mesmo com o período de proibição e desencorajamento nas pesquisas, o interesse no potencial apresentado por essa droga para uso clínico permaneceu, até que, em análise realizada pela National Institute on Drug Abuse (NIDA), em conjunto com a Food and Drug Administration (FDA) em 1992, permitiu a retomada das pesquisas sobre as drogas até então censuradas (DANIEL et al, 2017; GEIGER et al, 2018; ERRITZOE et al, 2018).

Devido ao avanço das tecnologias de neuroimagem, tornou-se possível a realização de pesquisas mais precisas do que seriam possíveis em 1950, quando foi publicado o primeiro Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM), e os primeiros medicamentos psiquiátricos receberam aprovação do FDA. A evolução dessa e outras tecnologias levaram o Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH) a desenvolver novas metodologias para o diagnóstico de transtornos mentais como o Research Domain Criteria (RDoC) publicado em 2009, que, diferente dos métodos tradicionais, onde se realiza nosologia e agrupamento de sintomas, traz novas formas de pesquisa e permite um diagnóstico mais objetivo do transtorno mental (THOMAS et al, 2017).

As oportunidades trazidas pelo avanço tecnológico renovaram o interesse em pesquisas sobre o potencial dos fármacos agonistas da serotonina (5-HT) como a psilocibina e outras drogas psicodélicas, assim como a investigação da atividade desses compostos, trouxe a possibilidade de aprendermos mais sobre a atividade do cérebro relacionada a esses compostos (NICHOLS, 2016).

1.2. Características da psilocibina

A psilocibina (O-fosforil-4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina) é na verdade um pró-fármaco, tendo como seu ativo a psilocina (4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina), caracterizado como uma triptamina/indolamina, estruturalmente semelhante à serotonina. Após ingerida, a psilocibina é absorvida, transportada a corrente sanguínea e submetida ao metabolismo hepático de primeira passagem, onde após desfosforilada é transformada em seu composto psicoativo psilocina, que será levada ao cérebro por meio da circulação sistêmica onde dará início a seus efeitos (TYLŠ et al, 2014; GEIGER et al, 2018).

Seus efeitos iniciam-se de 20 a 40 minutos após sua ingestão e persistem por um período de 4 a 7 horas, desaparecendo completamente em 24 horas, tendo seu tempo de meia vida de aproximadamente 3 horas. Os efeitos apresentados dependem da dosagem administrada, onde, com baixas dosagens (abaixo de 15mg v.o) foram relatados realce do humor pré existente e sonolência, dosagens médias (entre 20mg e 30mg v.o) demonstraram induzir um estado alterado de consciência facilmente controlável, e altas dosagens (acima de 40mg v.o) podem evocar uma forte experiência psicodélica (TYLŠ et al, 2014).

As propriedades psicoativas da psilocibina derivam da forma estrutural de seu ativo, capaz de mimetizar a ação da serotonina e causar a excitação de um espectro próprio de receptores serotoninérgicos, dopamínicos e histamínicos em intensidades variadas (OLIVEIRA, 2017).

Os efeitos comumente reportados após ingestão de psilocibina são sedação leve com bocejos compulsivos, aprimoramento tátil, visual e auditivo, discreta elevação na temperatura corporal, distorções visuais, aumento da empatia, aprimoramento da análise objetiva e situacional, euforia física, sensação de ausência de peso, emoções simultâneas, distorção da percepção do tempo, sinestesia entre outros (GEIGER et al, 2018).

Apesar de não seletiva, a psilocibina possui forte agonismo ao receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}. Essa espécie de neuro-receptor tem demonstrado que sua regulação leva ao aprimoramento na flexibilidade cognitiva e efeitos antidepressivos em animais, além do aumento do bem-estar e otimismo relatado em humanos em estudos recentes (HARRIS et al, 2016; DANIEL, HABERMAN, 2017).

A excitação causada por drogas serotoninérgicas nos neuroreceptores 5-HT^{2A} em células imunológicas, podem modular o sistema imune como um todo, reduzindo os níveis circulantes de citocinas pró inflamatórias e podendo resultar em efeitos antidepressivos (MUTTONI et al, 2019).

Apesar do fraco entendimento e alta complexidade destes mecanismos, a excitação neuronal, aprimoramento de memória e aprendizado, contração do músculo liso brônquico e gástrico, efeitos anti-inflamatórios cardiovasculares e gastrointestinais, aumento na produção e liberação de oxitocina, renina, prolactina, hormônio adrenocorticotrófico e renina são algumas das funções conhecidas mediadas pela ativação do 5-HT^{2A}. Por não possuir ação seletiva, a psilocibina também ativa diversos receptores serotoninérgicos como o 5-HT^{2C}, um dos responsáveis pela liberação do cortisol, hormônio responsável pela redução do estresse, resposta a estímulos ansiogênicos, apetite e sensibilidade à insulina (GEIGER, WURST, DANIELS, 2018).

Pesquisas revelam que esses compostos podem ser relativamente seguros quando utilizados em ambientes clínicos controlados, sendo que não houveram indícios de potencial de abuso, uma vez que a administração diária causa desregulação dos receptores 5-HT^{2A} que induzem rapidamente a tolerância; e não se pode descartar a possibilidade de que a ativação desses neuroceptores específicos podem apresentar propriedades anti viciantes (MUTTONI, 2019).

1.3. Depressão ou Distúrbio Depressivo Maior (DDM)

A depressão, também conhecida como distúrbio depressivo maior (DDM), é atualmente um distúrbio psiquiátrico comum por todo mundo. Estima-se afetar cerca de 300 milhões de pessoas, de todas as idades, sendo atualmente considerada a maior causa de incapacidade. Especialmente quando de longa duração e de intensidade moderada ou grave, a depressão pode acabar se tornando uma grave condição de saúde. (OMS, 2018)

O Distúrbio Depressivo Maior é uma condição que apresenta diversos fatores, e é caracterizada por longos períodos de humor depressivo e alterações de humor, acompanhadas de outros sintomas como anedonia, dificuldades psicomotoras, sentimentos de culpa e tendências suicidas. Cada fator pode variar

em severidade e nem todos os pacientes irão apresentar a mesma combinação e intensidade destes fatores (MUTTONI, 2019).

Diferentemente das flutuações de humor comuns que ocorrem em decorrência de acontecimentos da vida cotidiana da maior parte das pessoas que não possuem este transtorno, a depressão caracteriza uma condição crítica de saúde, podendo causar grande sofrimento e disfunções no meio profissional, acadêmico e familiar. Em casos graves, a depressão pode levar ao suicídio, atualmente a segunda principal causa de mortes de pessoas com idade entre 15 e 29 anos (OMS, 2018).

Atualmente existem diversos tratamentos eficazes para a depressão, porém menos de metade dos indivíduos afetados por ela recebem estes tratamentos, devido a fatores como a falta de recursos, escassez de profissionais devidamente treinados e o estigma social associado aos distúrbios mentais. Frequentemente o diagnóstico de pessoas com depressão é realizado de forma errônea, dificultando a obtenção do tratamento adequado, ou ocorrendo o diagnóstico de pessoas que não possuem o transtorno, que acabam passando por intervenções inadequadas ou desnecessárias. Além destes obstáculos, cerca de 30% dos pacientes de Distúrbio Depressivo Maior sofrem de depressão resistente ao tratamento, dificultando a melhora do quadro clínico nestes casos (OMS, 2018; LYONS et al, 2018).

Considerando que a quantidade de pessoas que possuem depressão ou outros distúrbios de saúde mental vem aumentando em todo o mundo, medidas têm sido tomadas a fim de lidar com estes transtornos, como uma resolução da Assembleia Mundial de Saúde aprovada em 2013, exigindo dos países respostas integradas e coordenadas aos distúrbios mentais (OMS, 2018).

Uma vez que a depressão é normalmente associada com pessimismo intenso, dentre outros fatores, é relevante notar que estudos com a psilocibina têm mostrado efeitos no aumento de otimismo, bem estar psicológico, abertura a novas experiências e satisfação de forma duradoura após apenas uma dose em populações saudáveis, denotando potencial no tratamento de variados sintomas comuns na depressão (LYONS et al, 2018).

1.4. Evidências clínicas para o uso da psilocibina

Após um prolongado período de latência, as pesquisas sobre a psilocibina foram restabelecidas, levando em conta o crescimento global da depressão e outras doenças mentais alarmantes, por demonstrar um potencial considerável e a possibilidade de novos modelos de tratamento. O interesse recente no uso de terapia assistida com o uso de psicodélicos pode configurar alternativas promissoras para pacientes com depressão e ansiedade que são tratados de maneira inefetiva por métodos convencionais (MUTTONI, 2019).

Os impactos positivos de longo prazo de compostos psicodélicos podem ter relação com a sua capacidade de provocar *insights* profundos e experiências místicas. Apesar de frequentemente os conceitos de experiências místicas e ciência serem fortemente desvinculados, as características principais destas experiências são definidas como “sentimentos de unidade e interconexão com pessoas e coisas, senso de sacralidade, sentimentos de felicidade e alegria, inefabilidade, e uma crença intuitiva que a experiência é uma fonte de verdade objetiva acerca da natureza da realidade” (MAC LEAN et al, 2011).

Uma vez que tais experiências parecem permitir que uma pessoa sobreponha seus padrões normais de pensamento, sentimento e ações, é admissível que possam ocasionar mudanças em dimensões essenciais da personalidade. Em relação ao teste NEO-PI-R, que avalia os níveis dos cinco principais traços de personalidade de uma pessoa (neuroticismo, extroversão, abertura à experiências, amabilidade e conscienciosidade), a psilocibina administrada em única dose a pacientes saudáveis pode causar aumento significativo no traço de abertura à experiências, mantendo-se mais alto que o patamar estabelecido mais de um ano após a administração. A abertura à experiências está relacionada com a abertura do paciente à novas ideias e valores, imaginação, criatividade, não conformidade, entre outros. Tipicamente, os tratamentos efetivos com antidepressivos demonstram aumento no traço de abertura à experiências, diminuição de neuroticismo, aumento na extroversão e conscienciosidade, sem alterações em amabilidade, demonstrando que os novos tratamentos propostos com psilocibina podem apresentar efeitos semelhantes (ERRITZOE, 2018).

Um estudo duplo-cego controlado realizado por Griffiths e colaboradores (GRIFFITHS et al., 2006; Griffiths et al., 2008) demonstrou que uma única sessão com psilocibina causou experiências místicas nos participantes, associadas com

alterações positivas em comportamentos, atitudes e valores mais de um ano após a administração do tratamento. Estas alterações foram relatadas pelos pacientes que receberam o tratamento, além de avaliações independentes dos cônjuges, colegas de trabalho e amigos dos participantes da pesquisa, corroborando com as auto-avaliações. Apesar do impacto de experiências místicas ocasionadas por psilocibina em características de personalidade essenciais ser desconhecido, os resultados deste estudo sugerem melhoras fundamentais em preocupações pessoais, objetivos e identidade, que são consideradas dimensões importantes da personalidade (MAC LEAN et al, 2011).

Os psicodélicos também causam experiências altamente significativas e espirituais, que são indicativas de seu potencial terapêutico, uma vez que, em testes clínicos, 87% dos participantes relacionaram melhora na satisfação e bem estar com estas experiências. Além disso, relaciona-se a intensidade da experiência com a eficácia terapêutica, uma vez que o estado aguçado de consciência causado pela psilocibina interrompe os padrões patológicos de pensamentos negativos e compulsivos típicos de ansiedade e depressão, podendo causar mudanças em pensamentos, emoções e ações negativas em um contexto de psicoterapia (MUTTONI, 2019).

Alguns autores chegam a denominar este fenômeno como um “efeito inverso do distúrbio de estresse pós-traumático”, no qual uma experiência significativamente positiva é capaz de provocar mudanças benéficas duradouras, ou seja, o oposto de um evento traumático que pode causar estresse crônico. Isto se considera de forma generalizada a compostos psicodélicos, que são capazes de modular circuitos neurais envolvidos na regulação de humor e seus distúrbios. Desta forma, a administração destes compostos como parte do tratamento para depressão e ansiedade pode representar uma nova abordagem terapêutica, e potencialmente auxiliar pacientes que não respondem aos tratamentos tradicionais.

Há preocupações válidas em relação ao uso de agentes psicodélicos em pessoas que possuem distúrbios mentais, considerando se este uso poderia piorar a doença pré-existente ou causar comportamentos suicidas. Apesar disso, há poucos dados clínicos evidenciando problemas significativos de segurança ou o desenvolvimento de vícios. Um estudo realizado nos Estados Unidos com 135.095 adultos aleatórios, dentre eles 19.299 usuários de compostos psicodélicos

(incluindo psilocibina), não encontrou associação significativa entre o uso duradouro de psicodélicos e ideias, planos ou tentativas suicidas (DANIELS et al, 2017).

1.4. Referências

CARHART-HARRIS, R. L; BOLSTRIDGE, M.; RUCKER, J.; DAY, C. M J; ERRITZOE, D.; KAELEN, M.; BLOOMFIELD, Michael; A RICKARD, James; FORBES, Ben; FEILDING, Amanda. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. **The Lancet Psychiatry**, [S.L.], v. 3, n. 7, p. 619-627, jul. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)30065-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366(16)30065-7).

DANIEL, J.; HABERMAN, M. Clinical potential of psilocybin as a treatment for mental health conditions. **Mental Health Clinician**, v. 7, n. 1, p.24-28, jan. 2017. College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists (CPNP). <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.01.024>.

DINIS-OLIVEIRA, R. J.. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. **Drug Metabolism Reviews**, v. 49, n. 1, p.84-91, 2 jan. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/03602532.2016.1278228.fad>

ERRITZOE, D. et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 138, n. 5, p.368-378, 19 jun. 2018. Wiley. <https://doi.org/10.1111/acps.12904.ol>

GEIGER, H. A.; WURST, M. G.; DANIELS, R. N. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. **Acs Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p.2438-2447, 29 jun. 2018. American Chemical Society (ACS). <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00186>.

GRIFFITHS, R. R.; RICHARDS, W. A.; MCCANN, U.; JESSE, R.. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 187, n. 3, p. 268-283, 7 jul. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>.

GRIFFITHS, R.; RICHARDS, W.; JOHNSON, M.; MCCANN, U.; JESSE, R.. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 621-632, 30 maio 2008. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881108094300>.

INSEL, T. R.. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. **American Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 171, n. 4, p. 395-397, abr. 2014. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020138>.

LEARY, T., LITWIN, G. H., & METZNER, R. (1963). *REACTIONS TO PSILOCYBIN ADMINISTERED IN A SUPPORTIVE ENVIRONMENT*. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 137(6), 561–573.

LYONS, T.; CARHART-HARRIS, R. L.. More Realistic Forecasting of Future Life Events After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. **Frontiers In Psychology**, v. 9, n. 1721, p.1-11, 12 out. 2018. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01721>

MACLEAN, K. et al. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 25, n. 11, p.1453-1461, 28 set. 2011. SAGE Publications.
doi: 10.1177/0269881111420188

MUTTONI, S; ARDISSINO, M.; JOHN, C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. **Journal Of Affective Disorders**, v. 258, p.11-24, nov. 2019. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.076>.

NICHOLS, D. E.. Psychedelics. **Pharmacological Reviews**, [S.L.], v. 68, n. 2, p. 264-355, 3 fev. 2016. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/pr.115.011478>.

TYLŠ, F.; PÁLENÍČEK, T.; HORÁČEK, J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 3, p.342-356, mar. 2014. Elsevier BV.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders**: Global Health Estimates. Geneva, 2017.

2. ARTIGO ORIGINAL

POTENCIAL USO DA PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

POTENTIAL USE OF PSILOCYBIN IN THE TREATMENT OF DEPRESSION

Matheus Gonzales Froza^{1*}, Vagner Linartevichi²

¹ Acadêmico do curso de Farmácia do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz – FAG

² Doutor em Farmacologia e docente do curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz – FAG.

*Autor correspondente: m_froza@hotmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6834-3454>

RESUMO

A depressão, ou Distúrbio Depressivo Maior (DDM), é uma enfermidade que acomete milhões de pessoas e pode ser debilitante, havendo uma grande demanda para tratamentos eficazes no manejo desta doença. O presente estudo teve por objetivo organizar uma revisão de artigos publicados acerca do uso do composto psilocibina, a fim de averiguar seu potencial terapêutico no tratamento de depressão. Para tanto, procedeu-se pesquisa bibliográfica exploratória, utilizando mecanismos de busca online e aplicando critérios de exclusão e aceitação na pesquisa. Observou-se que a psilocibina demonstra potencial no tratamento de depressão e outros distúrbios psíquicos, tendo apresentado resultados majoritariamente positivos e duradouros no alívio de sintomas depressivos, bem como resultados significativos em relação a ansiedade e tratamento de vícios. Os resultados positivos demonstrados até o momento caracterizam o tratamento com psilocibina como uma forma inovadora de terapia, que abre novas oportunidades para pacientes que não obtêm melhora com tratamentos convencionais, e novas pesquisas têm sido realizadas a fim de explorar estas possibilidades. Conclui-se que é necessário que pesquisas mais robustas continuem sendo realizadas, para fundamentar de forma mais extensa e corroborar os achados até o momento, além de determinar a segurança e eficácia deste tratamento promissor.

Palavras-chave: Depressão. Psilocibina. Psicodélicos.

ABSTRACT

Depression, or Major Depressive Disorder (MDD), is an illness that affects millions of people and can be extremely debilitating, leading to a large demand for effective treatments in the management of this illness. The present study aimed to organize a review of published journals regarding the use of psilocybin, in order to verify its therapeutic potential in the treatment of depression. For such, an exploratory bibliographical research was conducted, using online search mechanisms and applying accepting and excluding criterion in the research. It was observed that psilocybin demonstrates potential in the treatment of depression and other psychological disorders, having shown majorly positive and lasting results in the relief of depressive symptoms, as well as significant results regarding anxiety and addiction treatment. The positive results presented until the moment characterize treatments with psilocybin as an innovative therapy, that reveals novel opportunities for patients who have not obtained results with conventional treatments, and new researches have been conducted recently to explore these possibilities. In conclusion, it is necessary that more solid research continue to be conducted, in order to substantiate more extensively the present findings, and to determine the security and efficacy of this promising treatment.

Keywords: Depression. Psilocybin. Psychedelics.

2.1.Introdução

Depressão, também conhecida como Distúrbio Depressivo maior (DDM), é um dos problemas psiquiátricos mais comuns em todo mundo, sendo considerada a quarta maior causa específica de incapacidade nos anos 90. Atualmente, calcula-se que 322 milhões de pessoas sejam acometidas por essa doença, sendo estimado que em 2020 será a segunda maior causa de incapacidade em países desenvolvidos e a maior em países em vias de desenvolvimento, como o Brasil (FLECK *et al.*, 2003; OMS, 2017).

A depressão é uma condição multifacetada que pode ser caracterizada por episódios de modificação de humor que tem duração de pelo menos duas semanas, apresentando características deprimidas, que podem ser acompanhadas de falta de energia, letargia, isolamento, falta de interesse em atividades anteriormente consideradas prazerosas, irritabilidade, sensação de culpa ou de “vazio”, tendências suicidas, entre outros (EBMEIER *et al.*, 2006; NIMH, 2018).

As pessoas acometidas por esse distúrbio podem apresentar episódios de depressão em intervalos que variam de semanas a anos, onde apresentam comportamento normal durante esse intervalo, entretanto outras manifestam os sintomas de forma quase permanente, causando grande sofrimento e problemas no trabalho, escola ou no meio familiar, podendo levar ao suicídio (OMS, 2017).

Recentemente, alternativas terapêuticas como a Psicoterapia Psicodélica Assistida (PAP) tem se demonstrado promissoras no manejo da depressão, e o interesse em torno desses novos métodos tem crescido a medida que os métodos tradicionais não são sempre eficazes (LEMAY, WILSON, 2008). Um dos modelos comuns da terapia com psicodélicos consiste na administração oral do composto psilocibina, que induz o paciente a uma experiência onde ocorrem alterações na sua percepção, recebendo acompanhamento e suporte psicológico profissional nas próximas 4 a 9 horas (NICHOLS, 2016).

A psilocibina (O-fosforil-4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina) é um pró-fármaco, tendo como seu ativo a psilocina (4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina), caracterizado como uma triptamina/indolamina, estruturalmente semelhante à serotonina (Figura 1), que pode ser encontrado como composto em mais de 100 tipos de cogumelos,

principalmente os do gênero *Psilocybe*. Após ingerida, a psilocibina é absorvida, transportada a corrente sanguínea e submetida ao metabolismo hepático de primeira passagem, onde após desfosforilada é transformada em seu composto psicoativo psilocina, que será levado por meio da circulação sistêmica ao cérebro, onde dará início a seus efeitos (TYLŠ *et al.*, 2014; GEIGER *et al.*, 2018).

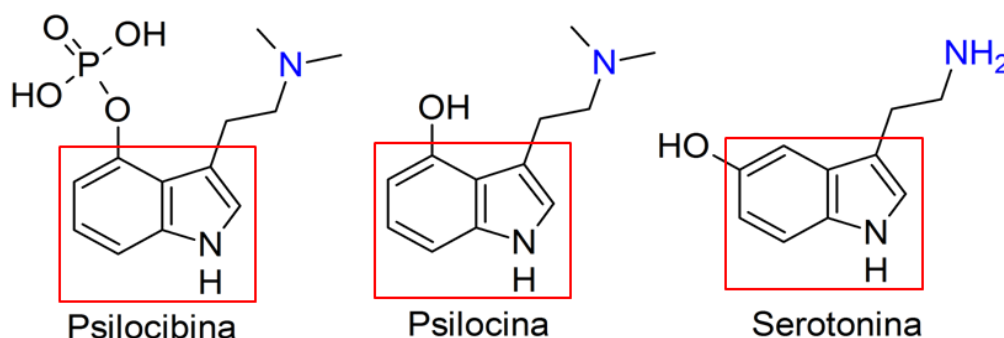


Figura 1. Semelhança estrutural da psilocibina, psilocina e serotonina. Fonte: adaptado de SBQ, 2011.

Seus efeitos iniciam-se de 20 a 40 minutos após sua ingestão e persistem por um período de 4 a 7 horas, desaparecendo completamente em até 24 horas, tendo seu tempo de meia vida de aproximadamente 3 horas. Os efeitos apresentados dependem da dosagem administrada, onde, com baixas dosagens (abaixo de 15mg v.o) foram relatados realce do humor pré-existente e sonolência, dosagens médias (entre 20mg e 30mg v.o) demonstraram induzir um estado alterado de consciência facilmente controlável, e altas dosagens (acima de 40mg v.o) podem evocar uma forte experiência psicodélica (TYLŠ *et al.*, 2014).

Essas experiências são consideradas altamente significativas e espirituais, sendo que em testes clínicos, 87% dos participantes relacionaram melhora na satisfação e bem-estar com estas experiências, indicando seu potencial terapêutico. Além disso, relaciona-se a intensidade da experiência com a eficácia terapêutica, uma vez que o estado aguçado de consciência causado pela psilocibina interrompe os padrões patológicos de pensamentos negativos e compulsivos típicos de ansiedade e depressão, podendo causar mudanças em pensamentos, emoções e ações negativas em um contexto de psicoterapia (MUTTONI, 2019).

As propriedades psicoativas da psilocibina derivam da forma estrutural de seu ativo, capaz de mimetizar a ação da serotonina e causar a excitação de um espectro próprio de receptores serotoninérgicos, dopamínicos e histamínicos em

intensidades variadas (OLIVEIRA, 2017). Apesar de não seletiva, a psilocibina possui forte agonismo ao receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}. Estudos recentes têm demonstrado que a regulação sobre a estimulação desse neuroceptor estão relacionados ao aprimoramento no otimismo e bem-estar em humanos (HARRIS *et al*, 2016; DANIEL, HABERMAN, 2017).

Pesquisas revelam que esses compostos podem ser relativamente seguros quando utilizados em ambientes clínicos controlados, sendo que não houveram indícios de potencial de abuso, uma vez que a administração diária causa desregulação dos receptores 5-HT_{2A} que induzem rapidamente a tolerância; e não se pode descartar a possibilidade de que a ativação desses neuroceptores específicos possam apresentar propriedades anti-viciantes (MUTTONI, 2019).

Essas e outras pesquisas a respeito da psilocibina revelam a importância de compreender os potenciais efeitos benéficos dessa droga para o tratamento da depressão, em vista da busca de uma nova alternativa para o tratamento de um crescente obstáculo para a saúde pública em todo o mundo.

2.2. Metodologia

O presente estudo utiliza de pesquisa bibliográfica exploratória, a fim de agregar informações presentes na literatura acerca da temática estudada. A pesquisa utilizou dos bancos de dados eletrônicos Scielo e Pubmed, no qual foram utilizadas as palavras-chave: psilocibina, depressão, depressão resistente ao tratamento, psicodélicos, serotonina.

Foram aceitos artigos de ensaios clínicos abertos, randomizados e duplo-cegos, relatos de experiência, manuscritos revisados, estudos experimentais e artigos de periódicos. Artigos publicados em periódicos com Qualis inferior a B, e/ou que realizem estudos em animais, e/ou com população amostral inferior a 10 pacientes foram excluídos.

A primeira etapa da pesquisa compreendeu a delimitação de tema, formulação do problema, formulação das hipóteses e definição dos objetivos, que guiaram o levantamento bibliográfico pertinente à execução da pesquisa, consultando mecanismos de pesquisas de artigos científicos, sites informativos e livros publicados acerca do tema estudado.

Através da análise e interpretação da literatura foram definidas categorias para a apresentação e discussão dos resultados, visando contribuir com considerações relevantes ao tema.

2.3. Resultados e discussão

Os resultados obtidos são comentados nesta seção de acordo com as categorias determinadas, e os artigos analisados encontram-se sumarizados na tabela 1.

Tabela 1 – Testes clínicos e estudos envolvendo o emprego da Psilocibina como tratamento para depressão

Estudo	Dosagem	Timing	Design	Nº de participantes	Principais achados
Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2016	10 e 25 mg de Psilocibina	Doses baixas e altas administradas com intervalo de 7 dias, a partir do começo das sessões	Open-Label; sem grupo controle, doses baixas por segurança	12-20	Redução significativa dos sintomas depressivos e ansiosos por períodos de 1 semana a 3 meses.
Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2017	10 e 25 mg de Psilocibina	Doses baixas e altas administradas com intervalo de 7 dias, a partir do começo das sessões	Open-label	19	Redução dos sintomas depressivos foi notada em todos os pacientes uma semana após tratamento, resultados mantidos por até 5 semanas. Através de ressonância magnética foi notada redução do fluxo sanguíneo cerebral assim como da atividade da amígdala cerebral, ambos traços correlacionados com sintomas depressivos.
Griffiths <i>et al.</i> , 2006	30 mg/70 kg (psilocibina) 40 mg/70kg (Cloridrato de Metilfenidato)	Duas ou três sessões conduzidas com dois meses de intervalo	Estudo duplo-cego	36	Durante os 2 meses de acompanhamento, os voluntários classificaram a experiência “mística” tendo significado pessoal e espiritual substancial, atribuindo a experiência as mudanças positivas que sofreram no seu comportamento, notadas pelos pacientes e a comunidade
Griffiths <i>et al.</i> , 2016	1 ou 3 mg/70kg (placebo ativo) e 22 ou 30 mg/70kg (psilocibina)	Doses baixas ou altas ministradas no início das sessões, segunda dose após 38 dias	Ensaio duplo-cego, randomizado, ensaio cruzado	51	Doses altas foram capazes de produzir redução significativa dos sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com diagnóstico de câncer em risco de vida. Todos pacientes tiveram melhoras no otimismo e qualidade de vida. Os efeitos foram mantidos pelos 6 meses de acompanhamento. Os efeitos demonstram

					ter relação com a experiência “mística” ocorrida na sessão
Ross <i>et al.</i> , 2016	0.3mg/kg (psilocibina) 250mg niancina (placebo)	Única administração no início das sessões	Ensaio duplo-cego, randomizado, ensaio cruzado	29	Mudanças imediatas significativas na redução dos sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com câncer. Os efeitos foram mantidos pelos 5 ou 6 meses de acompanhamento. Os efeitos demonstram ter relação com a experiência “mística” ocorrida na sessão
Grob <i>et al.</i> , 2011	0,2 mg/kg de psilocibina 250mg niancina (placebo)	Duas sessões, uma administração de psilocibina outra placebo com diversas semanas de intervalo	Estudo duplo-cego, grupo controle com placebo	12	Foram observadas respostas fisiológicas e psicológicas seguras, sem ocorrência de eventos adversos significativos. Houve redução significativa na ansiedade e sintomas depressivos que foram mantidas por até 6 meses. Melhora do humor apesar de identificar melhoras no humor após tratamento, não atingiu valores estatisticamente significativos
Johnson <i>et al.</i> , 2014	Dose moderada: 20 mg/70kg Dose alta: 30 mg/70kg de psilocibina	O programa contou com 15 semanas, sendo administrada a dose moderada na 5ª semana, a dose alta na 7ª semana, podendo ser administrada opcionalmente na 13 semana	Estudo open-label	15	Dentre os 15 participantes fumantes, 12 (80%) apresentaram prevalência de 7 dias de abstinência no decorrer dos 6 meses de acompanhamento. Sugerindo um potencial complemento aos modelos atuais de apoio a cessação do tabagismo
Erritzoe <i>et al.</i> , 2018	10 e 25 mg de psilocibina	Dose baixa e alta administradas com uma semana de intervalo	Estudo open-label sem grupo controle	20	Aumento significativo da extroversão, “openness” e redução dos traços de neuroticismo verificados através da normativa NEO-PI-R. Resultados mantidos por até 3 meses de acompanhamento após tratamento.
Bogenschutz <i>et al.</i> , 2015	0,3 e 0,4 mg/kg	Em um modelo composto por 12 semanas, a dosagem mais baixa foi administrada na 4ª semana de tratamento psicossocial e a mais alta na 8ª semana	Estudo open-label sem grupo controle	70	Durante as semanas prévias a administração da psilocibina não houve aumento significativo na abstinência dos pacientes. Após a quarta semana notou-se crescimento significativo no índice de abstinência e redução nos dias de consumo alcoólico intenso.

Barret <i>et al.</i> , 2020	25 mg/70kg de psilocibina	Única administração na primeira sessão	Estudo open-label	20	Uma semana após administração da psilocibina, a hiperatividade da amígdala cerebral foi reduzida assim como a ansiedade. Resultado mantido pelos 30 dias de acompanhamento.
-----------------------------	---------------------------	--	-------------------	----	---

2.3.1. Estudos sobre a psilocibina na depressão

Diversas pesquisas recentes têm demonstrado resultados no uso da psilocibina no tratamento de depressão, e/ou melhora em certos sintomas ou aspectos depressivos.

Em estudo open-label, o acompanhamento verificou, após 3 meses, redução significativa nos níveis de neuroticismo (T-score change: -5.7, $P = 0.002$). O estudo foi realizado com 19 pacientes com depressão (6 mulheres e 13 homens), que receberam doses orais de psilocibina (10 e 25mg respectivamente) em sessões com 7 dias de intervalo. Essa redução em neuroticismo, assim como uma melhora na extroversão, podem ser associadas a experiência de *insight*¹, experimentada durante as sessões com maior dosagem (25mg). NEO-PI-R² foi o método utilizado para análise da personalidade e suas alterações (ERITZOE, *et al.*, 2018).

Em teste duplo-cego realizado com 36 participantes saudáveis, foram comparados os efeitos de doses orais de Psilocibina (30mg/70kg) e Cloridrato de Metilfenidato (40mg/70kg) administrados por duas ou três sessões, conduzidas com 2 meses de intervalo. Em comparação com o metilfenidato, os pacientes que receberam doses de psilocibina apresentaram aprimoramento imediato significativo em suas atitudes, aumentando o pensamento positivo, altruísmo, além de efeitos sociais positivos, que se mantiveram durante dois meses após a sessão, e não demonstraram redução significativa desses aspectos mesmo após 14 meses (GRIFFITHS, *et al.*, 2008).

Em estudo de viabilidade open-label feito pela Divisão de Ciências do Cérebro da Faculdade de Medicina do Imperial College London, todos pacientes apresentaram alguma redução na gravidade da depressão em uma semana,

¹ Conhecimento intuitivo e repentino dos elementos necessários para a compreensão e solução de um problema ou situação; estado. Habilidade de discernimento e compreensão das coisas objetivamente.

² Inventário de Personalidade Neo – Revisto. Teste para avaliação dos cinco principais domínios de personalidade: Neuroticismo, Extroversão, Abertura à Experiência, Amabilidade e Conscienciosidade.

mantendo-se por até 3 meses, baseando-se na pontuação QIDS³ (Quick Inventory of Depressive Symptomatology). A pesquisa foi realizada com 12 pacientes (6 homens e 6 mulheres) com depressão maior resistente a tratamento, no qual foram administradas doses orais de psilocibina (10mg e 25mg, com 7 dias de intervalo) enquanto recebiam apoio psicológico em ambiente controlado. Os efeitos da psilocibina foram bem tolerados por todos pacientes, que não apresentaram nenhum efeito adverso sério ou inesperado (CARHART-HARRIS *et al.*, 2016).

Outro estudo realizado pelo Imperial College London em 2017, contando com 20 pacientes portadores de depressão resistente a tratamento, dos quais, 12 pacientes citados no estudo anterior foram incluídos na análise por seguir os mesmos métodos e critérios, ampliando somente o período de acompanhamento para 6 meses. Dos 19 pacientes que concluíram as avaliações, todos apresentaram redução dos sintomas depressivos com base na pontuação do QIDS em uma semana após o tratamento, e estes foram mantidos pelo período de 3 a 5 semanas em sua maioria (CARHART-HARRIS *et al.*, 2017).

Pacientes com diagnóstico de câncer potencialmente fatal, diagnosticados com DSM-IV⁴, incluindo: humor depressivo e ansioso, distímia, ansiedade generalizada, DDM, ou um conjunto dos mesmos, participaram de um estudo duplo cego que visava comparar os efeitos da terapia com baixa dosagem (1 ou 3 mg/70kg) e alta dosagem (22 ou 30mg/70kg) de psilocibina. Os 51 participantes da pesquisa foram divididos em dois grupos, e o grupo de baixa dosagem recebeu em sua primeira sessão, aproximadamente um mês após o início dos estudos (28 dias), uma cápsula contendo baixa dosagem de psilocibina, e em sua segunda sessão, após aproximadamente 5 semanas (38 dias), foram administradas as cápsulas contendo alta dosagem. O segundo grupo, de alta dosagem, recebeu inicialmente as cápsulas contendo maior concentração do ativo (GRIFFITHS, *et al.*, 2016).

Noventa e dois por cento dos participantes que receberam inicialmente a dose maior, demonstraram respostas clínicas significativas, com remissão dos sintomas

³ QIDS: Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva. Teste para medida da severidade de sintomas depressivos diagnóstico de sintomas depressivos, podendo ser no formato auto reportado ou avaliado pelo profissional.

⁴ DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. É um sistema diagnóstico e estatístico de classificação dos transtornos mentais, segundo o modelo categorial, destinado à prática clínica e à pesquisa em psiquiatria.

de depressão avaliados através do GRID-HAMD-17⁵, em comparação a 32% que tiveram respostas significativas na terapia com baixa dosagem. A alta dosagem foi capaz de produzir maiores índices de positividade em relação a vida, persistência, melhoria no humor, efeitos sociais, comportamentais e aumento na espiritualidade, mantendo pelos 6 meses de acompanhamento essas mudanças positivas (GRIFFITHS, *et al.*, 2016).

A administração de apenas uma dose de psilocibina (0,3 mg/kg) em conjunto com psicoterapia, pode apresentar melhorias significativas no humor depressivo e na qualidade de vida por períodos de até 6 meses, produzindo rapidamente efeitos antidepressivos e ansiolíticos em pacientes acometidos pela depressão relacionada ao câncer (ROSS *et al.*, 2016; GRIFFITHS *et al.*, 2016).

Os psicodélicos são capazes de criar um estado cerebral onde pode ser encontrado um maior repertório de conexões neurais, que se formam e fragmentam no passar do tempo, tornando o cérebro não apenas mais aleatório, mas depois que interrompe a organização normal, abre espaço para que emergjam fortes conexões que não aconteceram ao paciente em seu estado normal (NICHOLS, 2020).

Além destes efeitos, a psilocibina demonstra ter ação sobre os receptores serotoninérgicos 5-HT₂, um sistema serotoninérgico que está relacionado a regulação de comportamentos emocionais complexos, e a regulação deste sistema possui relação com a depressão. Teoriza-se que a diminuição da atividade destes receptores é um dos mediadores dos efeitos antidepressivos de medicamentos para depressão e antipsicóticos, e o tratamento prolongado com medicamentos antidepressivos têm sido associado com uma redução na densidade desses receptores (MAHAPATRA, GUPTA, 2016; MUTTONI *et al.*, 2019).

Uma maior expressão cortical dos receptores 5-HT_{2A} é encontrada em pacientes depressivos não medicados, indivíduos com alto escore de neuroticismo e em amostras post-mortem de pacientes depressivos ou suicidas. Na amígdala cerebral, sua hiperatividade têm sido relacionada com sintomas depressivos, e o neurotransmissor serotonina está envolvido na sua inibição. Psicodélicos são agonistas serotoninérgicos que aumentam a inibição da amígdala cerebral, que têm os receptores 5-HT_{2A} como cruciais para a expressão de seus efeitos. A ação

⁵ Escala de Avaliação de Depressão GRID de Hamilton. É um questionário de múltipla escolha utilizado para identificar sintomas de depressão, bem como um guia para avaliar a recuperação.

psicofarmacológica da psilocibina ocorre por meio da ligação a estes receptores, realizando regulação da atividade deles, e aumentando a inibição da amígdala, resultando em uma diminuição dos sintomas depressivos e aumento no escore de abertura à experiência (MUTTONI *et al.*, 2019; LYONS, CARHART-HARRIS, 2018; ERRITZOE *et al.*, 2018).

Compostos psicodélicos também podem demonstrar efeitos na redução de inflamações, uma vez que a ativação em células imunes do receptor 5-HT_{2A} pode modular o sistema imune, diminuindo níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias como Fator de Necrose Tumoral Alfa e Interleucina-6, cujos níveis elevados foram associados à depressão, indicando que sua regulação pode ter efeitos antidepressivos (RÉUS *et al.*, 2015).

Os resultados reportados demonstram que a psilocibina apresenta eficácia no tratamento de sintomas e sentimentos frequentemente associados à depressão, e é relevante notar que não apenas se mostra eficaz nestes aspectos, como também é capaz de surtir efeitos terapêuticos relativamente rápidos neste tratamento. Deve-se levar em conta as particularidades de cada caso e estudo, mas são notáveis os efeitos, que podem começar a se manifestar de semanas a meses após a administração e se manter por períodos significativos de acordo com o tratamento seguido.

Atualmente, os medicamentos antidepressivos são uma das primeiras escolhas no tratamento da depressão, especialmente os inibidores da recaptação de serotonina como fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram, entre outros. Apesar de serem uma ferramenta muito utilizada no tratamento da depressão, eles não são efetivos para todos os casos, e leva tempo para que os pacientes apenas comecem a perceber qualquer alívio significativo nos sintomas depressivos, normalmente de duas a seis semanas. Estas desvantagens resultam na troca frequente de medicamentos, ou na necessidade de combinar diferentes antidepressivos na busca por resultados, o que pode causar grande frustração em uma situação na qual a saúde do paciente já se encontra debilitada (SABELLA, 2018; EBMEIER, 2006).

A eficácia de um antidepressivo pode depender de diversos fatores individuais, como a dose adequada, o tempo pelo qual a medicação é administrada, e a adesão ao tratamento. Mesmo tendo eficácia comprovada em diversos casos, os antidepressivos comumente utilizados demonstram efeitos adversos antes mesmo

de surtir efeitos sobre os sintomas, o que acaba prejudicando a adesão ao tratamento. Alguns dos efeitos adversos reportados, como comportamento suicida emergente do tratamento e sintomas de abstinência devido a descontinuação do medicamento, são difíceis de mensurar mesmo em estudos clínicos (DAVID, GOURION, 2016; SABELLA, 2019).

Nesse sentido, a psilocibina pode ser uma opção alternativa aos antidepressivos clássicos, que por vezes tem efeitos adversos desagradáveis por períodos prolongados e nem sempre surtem efeito, especialmente nos casos de depressão resistente ao tratamento.

Os resultados observados quanto ao uso terapêutico deste composto como parte do tratamento demonstram quantitativamente que este pode ser eficaz como alternativa no tratamento de depressão, e subjetivamente, demonstram rápida melhoria relatada pelos próprios pacientes em aspectos emocionais intimamente ligados com esta doença.

2.3.2. Possibilidades terapêutica

Além dos resultados encontrados no tratamento para depressão, a psilocibina também demonstrou efeitos no tratamento de outras condições de saúde como ansiedade, cessação de vícios e Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC).

Para o tratamento de vícios, a psilocibina tem sido testada desde 1950, quando pesquisadores hipotetizaram que a droga poderia mimetizar com segurança as perturbações somáticas que usualmente acometem usuários dependentes de álcool em abstinência absoluta ou relativa. No entanto notou-se que os insights ocorridos durante a experiência eram os responsáveis pela cessação do alcoolismo (JOHNSON, GRIFFITHS, 2017).

Pesquisas modernas relacionadas a cessação do tabagismo, administraram uma dose moderada (20 mg/70kg) ao paciente, em uma data estipulada pelo mesmo para parar de fumar. Os pacientes foram submetidos a sessões semanais de terapia cognitiva-comportamental por 10 semanas após a data determinada, recebendo uma segunda dose após duas semanas e uma terceira dose (opcional) poderia ser administrada após 8 semanas sem fumar.

Ao final de 6 meses, 12 dos 15 participantes (80%), que antes fumavam em média 19 cigarros por dia, pararam de fumar. Passados dois anos e meio da data

em que iniciou a cessação do tabagismo, 9 dos 12 participantes (75%) mantiveram os resultados. Os resultados foram confirmados através da verificação da presença de nicotina na urina e presença de monóxido de carbono na respiração. Embora esse estudo open-label não traga conclusões definitivas, os resultados insinuam que a psilocibina possa ser um forte complemento às terapias atuais e tratamentos para parar de fumar (JOHNSON *et al.*, 2014; JOHNSON, GRIFFITHS, 2017).

Quando relacionado ao alcoolismo, a psilocibina como complemento na terapia apresenta efeitos significativos. Em pesquisa onde fora administrada uma dose da droga após 4 semanas de terapia psicossocial e motivacional, evidenciou-se uma redução de 27,2% sobre a quantidade de dias que houve consumo de álcool, e 26% de redução sobre o consumo excessivo (BOGENSCHUTZ *et al.*, 2015; DANIEL, HABERMAN, 2017).

A fim de explorar o potencial da psilocibina em casos de ansiedade reativa, Grob e colaboradores realizaram estudo duplo cego contando com 12 participantes (1 homem e 11 mulheres) em estágio avançado de câncer, onde foram administradas doses orais moderadas (0,2mg/kg). Foram notadas melhorias no humor que permaneceram por até 6 meses e uma redução significativa da ansiedade por um período de 1 a 3 meses (GROB *et al.*, 2011).

Estudo realizado em 2006, com uma pequena população de pacientes portadores de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), reportou reduções significativas de sintomas obsessivos compulsivos em todos os pacientes em pelo menos uma das sessões, sendo bem aceita e sem efeitos adversos inesperados (TYLŠ *et al.*, 2014).

Há ainda necessidade de se compreender em mais detalhes os mecanismos específicos pelos quais a psilocibina desempenha seus efeitos terapêuticos em relação a diferentes enfermidades, mas os resultados positivos obtidos evidenciam a necessidade de que estudos continuem sendo realizados para que seja possível viabilizar alternativas no tratamento de algumas enfermidades que podem ser extremamente debilitantes.

2.3.3. Efeitos reportados da psilocibina

Os efeitos gerais da psilocibina são dose dependentes, e naturalmente incluem efeitos fisiológicos, visuais, auditivos, cognitivos, transpessoais e

multissensoriais. Doses mais altas produzem efeitos mais intensos e mais estimulantes, com distorções visuais mais perceptivas que em doses menores (STUDERUS *et al.*, 2010; SWANSON, 2018; GEIGER *et al.*, 2018).

Dentre os efeitos fisiológicos da psilocibina, alguns estão relacionados a leve estimulação na atividade simpática, incluindo midríase, moderado aumento na pressão sanguínea e na frequência cardíaca. Outros efeitos somáticos comuns podem ser tontura, sonolência, bocejos, parestesia, tremores (TYLŠ *et al.*, 2014).

Muitos dos efeitos da psilocibina são subjetivos, sendo principalmente relacionados a mudanças na percepção, e podem diferir entre pessoas dependendo da dose, podendo variar entre distorções em imagens, sons, e na percepção de tempo e espaço, alucinações e ilusões. É comum ocorrer amplificação de atividades cognitivas relacionadas à criatividade, de acordo com a dose e as condições ambientais, as emoções vivenciadas e intensidade destas são amplificadas, podendo ocorrer sentimentos agradáveis, risos involuntários, euforia, mudanças de humor e/ou sentimentos negativos e ansiedade (KARGBO, 2020; TYLŠ *et al.*, 2014).

Os efeitos observados em diferentes aspectos estão sumarizados brevemente na tabela 2.

Tabela 2 - Efeitos da psilocibina descritos por Geiger e colaboradores (2018)

Sistema	Efeitos
Efeitos fisiológicos	Sedação leve com bocejo compulsivo; estimulação; euforia física; sentimento de ausência de peso; aprimoramento tátil; rinorréia; midríase; hipersalivação; elevação da pressão sistólica; sutil elevação da temperatura corporal.
Efeitos visuais	Aprimoramentos: Reconhecimento de padrões; acuidade visual (em dosagens baixas); saturação de cores. Distorções visuais, formas brilhantes ou figuras coloridas vistas com olhos abertos ou fechados em doses mais altas.
Efeitos cognitivos	Aumento da empatia; aprimoramento na análise objetiva e situacional; emoções simultâneas; supressão de dependências; sinestesia; catarse; rejuvenescimento, apreciação aprimorada de música, perda de ego; distorções do tempo.
Efeitos auditivos	Aguçamento da audição e distorções.
Efeitos transpessoais	Senso de conexão entre a humanidade; espiritualização.

Fonte: Adaptado de GEIGER *et al.* 2018.

Em condições favoráveis, a maior parte dos efeitos emocionais são positivos ou repercutem em respostas construtivas a estímulos sociais e ambientais. Pode ainda ocorrer dissolução de noções de ego e identidade, sensações de conexão com a humanidade e o universo, e é comum que ocorram experiências místicas ou religiosas significativas, que podem ter efeitos duradouros sobre perspectivas em relação a vida e traços de personalidade (KARGBO, 2020). Isso foi demonstrado por Pahnke (1963), em seu experimento denominado Good Friday Experiment, no qual foi analisada a relação entre psilocibina e a consciência mística, e averiguado após cerca de 25 anos por Doblin (1991), quando os participantes do experimento foram novamente questionados e relataram que a experiência psicodélica causou mudanças positivas persistentes em suas vidas (TYLŠ *et al.*, 2014; PAHNKE, 1963; DOBLIN, 1991).

O início da percepção dos efeitos ocorre cerca de 20 a 60 minutos após a ingestão (Figura 2), seguido por 15 a 30 minutos de manifestações iniciais destes efeitos, nos quais alterações passam a ser notadas gradativamente. Após, ocorre um plateau, que dura cerca de 2 a 4 horas, no qual os efeitos se mantêm estáveis, seguido por um período de declínio, com duração de 1 a 3 horas, quando os efeitos passam a se atenuar. Após este período, os efeitos cessam, ficando apenas alguns residuais, podendo incluir cansaço, introversão, maior sensibilidade, maior sensibilidade a emoções e estado onírico por um período de 1 até 24 horas, dependendo da dose ingerida (GEIGER, WURST, DANIELS, 2018; TYLŠ *et al.*, 2014).

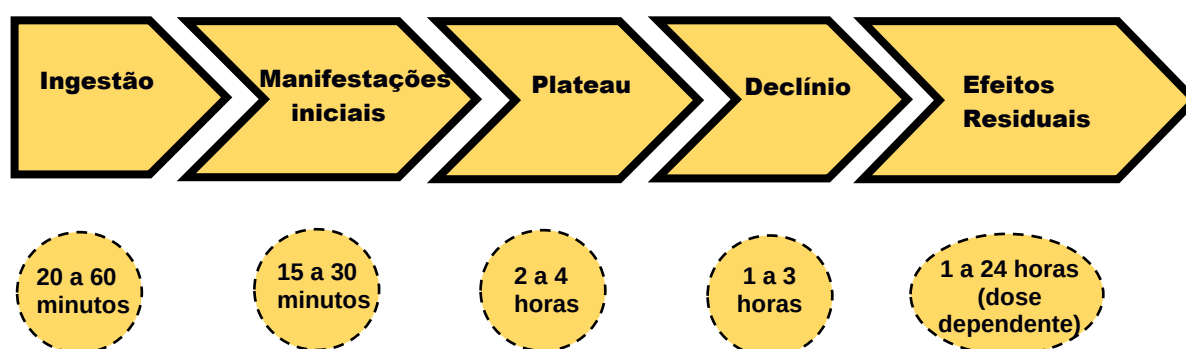


Figura 2. Estágios de efeitos após ingestão de psilocibina. Adaptado de Geiger *et al.*, 2018.

2.3.4. Segurança

Por se tratar de uma substância altamente controlada, cujas pesquisas foram permitidas apenas recentemente, há questionamentos sobre a segurança associada ao uso da psilocibina, efeitos e reações adversas. Os estudos revisados indicam para baixo potencial de abuso e poucas reações adversas, demonstrando que trata-se de uma substância consideravelmente segura.

Oito diferentes estudos envolvendo administração de psilocibina realizados no período de 1999 a 2008, analisaram os efeitos subjetivos agudos a curto e longo prazo em humanos saudáveis através de ensaios clínicos de dupla ocultação. A análise contou com 110 indivíduos (59 Homens e 51 mulheres) e com o total de 227 sessões experimentais, sendo, 8 com doses muito baixas (45ug/kg), 74 doses baixas (115-125ug/kg), 104 doses médias (215-260ug/kg) e 41 doses altas (315ug/kg). As reações adversas foram poucas e resolvidas rapidamente, sem necessidade de intervenção farmacológica, associadas comumente as experiências sucedidas as dosagens mais altas (STUDERUS *et al.*, 2010).

Não demonstra indicação de potencial de abuso, ou Transtorno Perceptivo Persistente (TPP), psicose prolongada ou algum déficit em longo prazo. A dosagem letal da psilocibina em humanos é difícil de ser calculada, sendo que raramente é registrada uma morte por overdose da mesma. Provavelmente, o maior risco na administração de alucinógenos é a “*bad trip*”, caracterizada por momentos de ansiedade, medo, paranoia, pânico ou disforia. Baseando-se em estudos com animais, a dose letal pode ser maior que 6g, dosagem 1000 vezes maior que a dose efetiva (GABLE, 2004; STUDERUS *et al.*, 2010).

Pesquisa em larga escala realizada nos EUA, com mais de 130.000 participantes, buscou alguma relação entre o uso de substâncias psicodélicas como a psilocibina e problemas de saúde mental, falhando ao encontrar evidências que corroborem esta hipótese. Psicodélicos não são conhecidamente capazes de causar dano ao cérebro ou outros órgãos, causar vício ou uso compulsivo, sugerindo que seu uso não é tão perigoso quando comparado com outras atividades ou substâncias consideradas seguras (JOHANSEN, KREBS, 2015).

O potencial de abuso da psilocibina pode ser considerado apropriado para classificação da Lei de Substâncias Controladas (CSA) dos Estados Unidos (EUA),

sendo seu uso considerado por profissionais muito mais seguro para os indivíduos e para a sociedade em comparação com o álcool ou outras substâncias controladas (VAN AMSTERDAM *et al.*, 2010; JOHNSON *et al.*, 2018).

Apesar das evidências, não podemos considerar que os fármacos psicodélicos não apresentem riscos para o paciente, pois as experiências vividas podem demonstrar-se psicologicamente marcantes, ou desafiadoras. Os psicodélicos, com sua ação única, demonstram ter seus efeitos a curto e longo prazo dependentes do contexto de seu uso, podendo apresentar variações nos resultados obtidos e, quando na ausência de preparo, suporte e integração adequados, podem levar a desfechos não positivos ou desconfortáveis para o paciente.

2.3.5. Limitações

Mesmo demonstrando resultados promissores até o momento, deve-se avaliar criticamente o rigor metodológico dos estudos publicados acerca deste assunto até o momento, para possível orientação de pesquisas futuras. Os estudos mais recentes, por mais que corroborem os resultados positivos do uso terapêutico de psilocibina obtidos no passado, sofrem de algumas das mesmas limitações e demonstram que a nossa compreensão de como a psilocibina pode ser benéfica ou por quais mecanismos neurais o faz ainda está nos passos iniciais (BARNBY, MEHTA, 2018).

Os estudos têm apresentado amostras pequenas e pouco variadas, onde os possíveis problemas ocasionados pela autosseleção podem ser vistos. As amostras usadas até o momento foram amplamente homogêneas: brancas, geralmente de meia idade e instruídas, fazendo com que seja necessário considerar as diferenças individuais, como a raça e idade, evitando a generalização dos resultados, considerando que a segurança e tolerabilidade nos estudos foram determinadas em ambientes controlados, com a administração predominantemente de doses moderadas (LYONS *et al.*, 2018).

Devido aos procedimentos de triagem, em sua maioria foram excluídos para o estudo participantes que apresentassem fatores de risco consideráveis como alta instabilidade emocional, fatores de risco hereditários e histórico de problemas com drogas. Os participantes que foram voluntários para os estudos tinham conhecimento prévio que o estudo envolvia administração de psilocibina, portanto,

é provável que indivíduos que já tiveram experiências positivas com medicamentos psicodélicos possam ter interesse pessoal em passar por outros estudos (STUDERUS *et al.*, 2010).

O modelo de estudo mais utilizado envolve não somente a administração de psilocibina, mas um conjunto de ações, envolvendo acompanhamento profissional considerável antes, durante e após as administrações, tornando difícil diferir entre os resultados ocasionados pelo medicamento, o acompanhamento ou o declínio natural da doença no decorrer da pesquisa (LYONS, LESTER, CARHART-HARRIS, 2018).

Outro problema enfrentado pelos pesquisadores ao realizar estudos relacionados a fármacos psicodélicos, principalmente no caso de estudos duplo-cegos, se dá pela dificuldade em manter oculto o grupo de controle, o qual normalmente recebe uma dose placebo que, por não ser capaz de reproduzir as mudanças profundas e incomuns ocasionadas pelos fármacos, revela facilmente qual administração possui o princípio ativo (BARNBY, MEHTA, 2018; MUTTONI *et al.*, 2019).

Apesar de apresentar resultados positivos e demonstrar grande potencial terapêutico no tratamento de depressão e outras enfermidades, é necessário que o rigor metodológico das pesquisas seja elevado, realizando estudos com amostras maiores e mais abrangentes, contemplando participantes de forma mais heterogênea.

Para que a utilização desta droga passe de promissora para uma possibilidade clínica sólida, é necessário que os estudos publicados passem a incluir o uso de controles, com doses de compostos ativos para comparação de resultados, por exemplo, com antidepressivos clássicos. Por meio de controles ativos, seria possível identificar a que medida as mudanças neurobiológicas observadas se devem exclusivamente à ação da psilocibina (BARNBY, MEHTA, 2018).

Devem ser levadas em conta as dificuldades de execução e de obtenção de recursos para pesquisas maiores, com um composto sobre o qual ainda são impostas diversas restrições. Porém, para que haja possibilidade de se tornar uma droga com aprovação e regulação para uso medicinal, é necessário que pesquisas mais rigorosas continuem demonstrando resultados positivos, e que sejam conhecidos mais detalhadamente os diversos mecanismos relacionados ao seu uso, dosagem, possíveis efeitos adversos, entre outros.

2.4. Considerações finais

As evidências provenientes das pesquisas recentes com psilocibina, tem demonstrado efeitos terapêuticos positivos duradouros mesmo após uma única administração. Como a maior parte das pesquisas atuais com psilocibina resume-se relatos de caso ou estudos *open-label*, é necessário que sejam realizadas pesquisas maiores, mais detalhadas e com acompanhamentos mais extensos, a fim de determinar a eficácia e segurança do tratamento com psilocibina também a longo prazo, além de sua utilidade em relação a cada enfermidade. Outros fatores como farmacocinética, confiabilidade e as condições ideais para que ocorra o tratamento devem ser determinados por meio de investigações mais aprofundadas, tornando esta terapia realmente possível.

Atualmente, novos estudos têm sido aprovados, contando com amostras mais robustas a medida que tem recebido atenção da indústria farmacêutica devido ao seu potencial terapêutico demonstrado no tratamento de algumas enfermidades, especialmente distúrbio depressivo maior e depressão resistente ao tratamento.

Em 2018, pesquisa com psilocibina para terapia em pacientes com depressão resistente ao tratamento recebeu a designação de terapia inovadora (*breakthrough therapy designation*) do FDA (Food and Drugs Administration, nos Estados Unidos), uma classificação utilizada para agilizar os processos de testes e revisões para aprovações. Trata-se de um estudo controlado randomizado, com 216 pacientes de depressão resistente ao tratamento, em 20 localidades na Europa e na América do Norte. Os objetivos do estudo incluem avaliar a segurança e eficácia da terapia com psilocibina, e determinar a dose adequada desta, sendo investigadas três doses.

Posteriormente, a mesma designação foi atribuída a uma pesquisa que explora o uso de psilocibina no tratamento de DDM, na qual metade dos pacientes deve receber psilocibina, e outra metade deve receber niacina como placebo. A pesquisa deve contar com 80 pacientes, e atualmente encontra-se em fase de recrutamento de participantes.

Mesmo tendo passado por quase 50 anos de estagnação em suas pesquisas, o foco destinado a psilocibina indica que a terapia com psicodélicos clássicos deve continuar crescendo, se fundamentando e consolidando-se nos próximos anos. A

terapia com psilocibina tem sido investigada e apresentada como um paradigma que pode se caracterizar como uma opção para o alívio rápido dos sintomas de pacientes que não são adequadamente tratados por métodos convencionais, ou que não apresentaram resultados quanto a diversos tratamentos.

2.5. Referências

BARRETT, F. S.; DOSS, M. K.; SEPEDA, N. D.; PEKAR, J. J.; GRIFFITHS, R. R.. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-14, 10 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>.

BARNBY, J. M.; MEHTA, M. A.. Psilocybin and Mental Health—Don't Lose Control. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 9, n. 293, p. 1-3, 3 jul. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00293>.

BOGENSCHUTZ, M. P. *et al.* Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 289-299, 13 jan. 2015. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881114565144>.

CARHART-HARRIS, R. L; BOLSTRIDGE, M.; RUCKER, J.; DAY, C. M J; ERRITZOE, D.; KAELEN, M.; BLOOMFIELD, Michael; A RICKARD, James; FORBES, Ben; FEILDING, Amanda. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. **The Lancet Psychiatry**, [S.L.], v. 3, n. 7, p. 619-627, jul. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)30065-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366(16)30065-7).

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 2, p.399-408, 8 nov. 2017. Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>.

COMPASS PATHWAYS. **About psilocybin therapy**. 2020. Disponível em: <https://compasspathways.com/our-research/psilocybin-therapy/about-psilocybin-therapy/>. Acesso em: 20 jul. 2020.

DANIEL, J.; HABERMAN, M. Clinical potential of psilocybin as a treatment for mental health conditions. **Mental Health Clinician**, v. 7, n. 1, p.24-28, jan. 2017. College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists (CPNP). <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.01.024>.

DAVID, D.J.; GOURION, D.. Antidépresseurs et tolérance: déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. **L'encéphale**, [s.l.], v. 42, n. 6, p. 553-561, dez. 2016. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.05.006>.

DINIS-OLIVEIRA, R. J.. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. **Drug Metabolism Reviews**, v. 49, n. 1, p.84-91, 2 jan. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/03602532.2016.1278228.fad>

DOBLIN, R.. Pahnke's Good Friday experiment: a long-term followup and methodological critique. **Journal Of Transpersonal Psychology**, Cambridge, v. 23, n. 1, p. 1-28, jan. 1991. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1606472>.

EBMEIER, K. P.; DONAGHEY, C; STEELE, J.D. Recent developments and current controversies in depression. **The Lancet**. v. 9505, n.367, p.153-167, 2006. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67964-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67964-6).

ERRITZOE, D. et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 138, n. 5, p.368-378, 19 jun. 2018. Wiley. <https://doi.org/10.1111/acps.12904.ol>

FLECK, M. P. A. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 2, p.114-122, jun. 2003. FapUNIFESP.

GABLE, R. S.. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. **Addiction**, [s.l.], v. 99, n. 6, p. 686-696, jun. 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00744.x>.

GEIGER, H. A.; WURST, M. G.; DANIELS, R. N. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. **Acs Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p.2438-2447, 29 jun. 2018. American Chemical Society (ACS). <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00186>.

GRIFFITHS, R. R.; RICHARDS, W. A.; MCCANN, U.; JESSE, R.. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 187, n. 3, p. 268-283, 7 jul. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>.

GRIFFITHS, R.; RICHARDS, W.; JOHNSON, M.; MCCANN, U.; JESSE, R.. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 621-632, 30 maio 2008. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881108094300>.

GRIFFITHS, R. R.; JOHNSON, M. W.; A CARDUCCI, M.; UMBRICH, A.; A RICHARDS, W.; RICHARDS, B. D.; COSIMANO, M. P.; KLINEDINST, M. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. : A randomized double-blind trial. **Journal Of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 30, n. 12, p. 1181-1197, 30 nov. 2016. SAGE Publications. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>.

GROB, C. S. *et al.* Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. **Of General Psychiatry**, [S.L.], v. 68, n. 1, p. 71, 3 jan.

2011. American Medical Association (AMA).
<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>.

JOHANSEN, P.; KREBS, T.. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: a population study. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 270-279, mar. 2015. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269881114568039>.

JOHNSON, M. W. *et al.* Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 28, n. 11, p. 983-992, 11 set. 2014. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269881114548296>.

JOHNSON, M. W.; GRIFFITHS, R. R. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. **Neurotherapeutics**, v. 14, n. 3, p.734-740, 5 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0542-y>.

JOHNSON, Matthew W.; GRIFFITHS, Roland R.; HENDRICKS, Peter S.; HENNINGFIELD, Jack E.. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. **Neuropharmacology**, [S.L.], v. 142, p. 143-166, nov. 2018. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.012>.

KARGBO, R. B.. Psilocybin Therapeutic Research: the present and future paradigm. **Acs Medicinal Chemistry Letters**, [s.l.], v. 11, n. 4, p. 399-402, 2 mar. 2020. American Chemical Society (ACS).
<https://dx.doi.org/10.1021/acsmedchemlett.0c00048>.

LEMAY, K; WILSON, K. Treatment of existential distress in life threatening illness: a review of manualized interventions: A review of manualized interventions. **Clinical Psychology Review**, [s.l.], v. 28, n. 3, p. 472-493, mar. 2008. Elsevier BV.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.07.013>.

LYONS, T.; CARHART-HARRIS, R. L.. More Realistic Forecasting of Future Life Events After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. **Frontiers In Psychology**, v. 9, n. 1721, p.1-11, 12 out. 2018. Frontiers Media SA.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01721>

MAHAPATRA, A; GUPTA, R. Role of psilocybin in the treatment of depression. **Therapeutic Advances In Psychopharmacology**, v. 7, n. 1, p.54-56, 27 out. 2016. SAGE Publications. <https://doi.org/10.1177/2045125316676092>.

MURROUGH, J. W.; CHARNEY, D. S.. Is There Anything Really Novel on the Antidepressant Horizon? **Current Psychiatry Reports**, [s.l.], v. 14, n. 6, p. 643-649, 21 set. 2012. Springer Science and Business Media LLC.
<https://doi.org/10.1007/s11920-012-0321-8>

MUTTONI, S; ARDISSINO, M.; JOHN, C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. **Journal Of Affective Disorders**, v. 258, p.11-24, nov. 2019. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.076>.

NICHOLS, D. E.. Psychedelics. **Pharmacological Reviews**, [S.L.], v. 68, n. 2, p. 264-355, 3 fev. 2016. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/pr.115.011478>.

NICHOLS, D. E.. Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. **The Journal Of Antibiotics**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-8, 12 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41429-020-0311-8>.

PAHNKE, W. N.. **An Analysis of the Relationship between Psychedelic Drugs and Mystical Consciousness**. 1963. 315 f. Tese (Doutorado) - Curso de Religião e Sociedade, Harvard University, Cambridge, 1963.

PATRA, S. Return of the psychedelics: Psilocybin for treatment resistant depression. **Asian Journal Of Psychiatry**, v. 24, p.51-52, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2016.08.010>.

PHARM, K. T. *et al.* Psilocybin-Assisted Therapy: a review of a novel treatment for psychiatric disorders. **Journal Of Psychoactive Drugs**, [S.L.], v. 49, n. 5, p. 446-455, 8 maio 2017. Informa UK Limited. <https://doi.org/10.1080/02791072.2017.1320734>.

RÉUS, G.Z.; FRIES, G.R.; STERTZ, L.; BADAWEY, M.; PASSOS, I.c.; BARICHELLO, T.; KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. **Neuroscience**, [s.l.], v. 300, p. 141-154, ago. 2015. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.018>.

ROSS, S.; BOSSIS, A.; GUSS, J.; AGIN-LIEBES, G.; MALONE, T.; COHEN, B.; MENNENGA, S. e; BELSER, A.; KALLIONTZI, K.; BABB, J.. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 30, n. 12, p. 1165-1180, 30 nov. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881116675512>.

SABELLA, D.. Antidepressant Medications: an evidence-based review of the indications, adverse effects, and special considerations related to these medications.. : An evidence-based review of the indications, adverse effects, and special considerations related to these medications.. **American Journal Of Nursing**, Nova York, v. 118, n. 9, p. 52-59, set. 2018. <https://doi.org/10.1097/01.naj.0000544978.56301.f6>

SELLERS, E. M.. Psilocybin: good trip or bad trip. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 102, n. 4, p. 580-584, 26 maio 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.697>.

SBQ. Sociedade Brasileira de Química. **Psilocibina, C₁₂H₁₇N₂O₄P**. Disponível em:http://qnint.sbq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=D4bi1bi19_mS4pGa5UJwVI6121lwhbwkMAxShjDRzYsyhjOnG3xW3o4cQI-9KpKtEpjpyRv3lap5JgkU_o3dQ. Acesso em: 23 jul. 2020.

SWANSON, L. R.. Unifying Theories of Psychedelic Drug Effects. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 9, n. 172, p. 1-23, 2 mar. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00172>.

STUDERUS, E.; KOMETER, M.; HASLER, F.; VOLLENWEIDER, F. X. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 25, n. 11, p. 1434-1452, 20 set. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881110382466>.

NIMH. The National Institute of Mental Health. **Depression**. 2018. Disponível em: <<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>>. Acesso em: 03 set. 2019.

TYLŠ, F.; PÁLENÍČEK, T.; HORÁČEK, J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 3, p.342-356, mar. 2014. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>

USONA INSTITUTE. **Psilocybin Program**. 2020. Disponível em: <https://www.usonainstitute.org/research/#psilocybinprogram>. Acesso em: 20 jul. 2020.

VAN AMSTERDAM, J.; OPPERHUIZEN, A; KOETER, M; BRINK, W. van D . Ranking the Harm of Alcohol, Tobacco and Illicit Drugs for the Individual and the Population. **European Addiction Research**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 202-207, 2010. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000317249>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders**: Global Health Estimates. Geneva, 2017.

YAMAUCHI, M.; MIYARA, T.; MATSUSHIMA, T.; IMANISHI, T.. Desensitization of 5-HT2A receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. **Brain Research**, [s.l.], v. 1067, n. 1, p. 164-169, jan. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.10.075>.

ZHANG, X.; TIAN, J.S.; LIU, H.; QIN, X.M.; *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, n. 1, v. 42, p.29-33. 2017.

Nota: Artigo formatado segundo a revista FAG Journal of Health, informações disponíveis em <https://fjh.fag.edu.br>.