

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

PANORAMA DO USO TERAPÊUTICO DA PSILOCIBINA

Matheus Lujan Pereira

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo

2022

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
Lista de Figuras	2
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS	9
3.1. Estratégias de pesquisa	9
3.2. Critérios de inclusão	10
3.3. Critérios de exclusão	10
3.4. Coleta e análise dos dados	10
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
4.1. Depressão	12
4.2. Ansiedade	18
4.3. Tabagismo	20
4.4. Alcoolismo	23
5. CONCLUSÃO(ÖES)	26
6. BIBLIOGRAFIA	27

LISTA DE ABREVIATURAS

5D-ASC	Perfil de 5 Dimensões de Estados Alterados de Consciência
ASC	Altered States of Consciousness - Estados Alterados de Consciência
BDI	Inventário da Depressão de Beck
DED	Dread of Ego Dissolution - Medo da Dissolução do Ego
DMT	Dimetiltriptamina
MEQ30	<i>Questionário de Experiência Mística</i>
OBN	<i>Oceanic Boundlessness - Imensidão Oceânica</i>
POMS	<i>Perfil de Estados Emocionais</i>
SERT	<i>Transportador de serotonina</i>
STAI	<i>Inventário de Estado Traço de Ansiedade</i>
TEM	<i>Terapia de Aprimoramento Motivacional</i>
TDM	<i>Transtorno Depressivo Maior</i>
TQD	<i>Data-alvo de Abandono</i>
TRD	<i>Depressão Resistente ao Tratamento</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da psilocibina e compostos relacionados	5
Figura 2 - Processo sintético original para a síntese de psilocibina	6
Figura 3 - Cronograma do estudo desde a avaliação e triagem da linha de base até a visita de acompanhamento de 4 semanas pós-sessão 2	14

RESUMO

PEREIRA, M. L. **PANORAMA DO USO TERAPÊUTICO DA PSILOCIBINA.** 2022. 31p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, ano.

Palavras-chave: Psilocibina, psilocina, alucinógeno, tratamento com psilocibina

INTRODUÇÃO: Os psicodélicos são substâncias que afetam diversos processos cognitivos, causando alterações comportamentais e perceptivas. A psilocibina e seu metabólito ativo, a psilocina, foram identificados como os compostos psicoativos nos Laboratórios Sandoz em 1958 por Albert Hofmann. A psilocibina tem uma estrutura semelhante à serotonina, portanto acredita-se que ela tenha uma ação agonista nos receptores serotoninérgicos. Sendo assim ela pode induzir mudanças complexas em vários níveis do cérebro que levam a estados alterados de consciência.

OBJETIVO: Este trabalho analisou a literatura sobre o uso da psilocibina, assim como seu mecanismo, em diversas doenças, principalmente, psiquiátricas, procurando trazer à tona mais informações sobre o tema.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foi realizada uma revisão narrativa com busca de combinações dos termos *Psilocybin*, *psilocin*, *hallucinogen*, *psilocybin treatment* no PubMed. Restringiu-se a resultados de referências publicadas a partir de 2010, nos idiomas português e inglês, salvo as exceções em que o material apresentou informações de alta pertinência ao tema.

RESULTADOS: : A pesquisa inicial contou com uma somatória de 9.496 artigos dentro dos critérios de inclusão, destes 20 foram selecionados para o desenvolvimento do trabalho. Posteriormente, foram incluídos 6 artigos, descritos em referências dos estudos da busca inicial ou encontrados em buscas pontuais

CONCLUSÃO: A psilocibina possui um grande potencial terapêutico porém ainda há muito a ser descoberto. Existem muitas dificuldades científicas, burocráticas e políticas.

O tema deve ser mais intensamente explorado pelo meio científico, pois ainda é necessário entender melhor o seu funcionamento para realizar protocolos de tratamento mais embasados. Ao realizar as pesquisas foi fácil de verificar os mesmos pesquisadores participando de muitos estudos encontrados, demonstrando que ainda é um campo de pesquisa que precisa ser mais explorado.

Os resultados são promissores, principalmente no caso de transtornos mentais, como a ansiedade e a depressão, campo no qual existem mais estudos. Entretanto, em outros casos, como na dependência de substâncias, ainda precisam de mais desenvolvimento para termos conhecimento da real eficácia da psilocibina, além da expansão para outros tipos de tratamentos, visando sempre a melhora da qualidade de vida do paciente.

1. INTRODUÇÃO

Os psicodélicos são substâncias que afetam diversos processos cognitivos, causando alterações comportamentais e perceptivas. Assim, a psilocibina e a N,N-dimetiltriptamina (a DMT, presente na ayahuasca), são dois exemplos dentre as diversas substâncias sendo estudadas (ESCOBAR E ROAZZI, 2010).

Várias civilizações utilizaram substâncias com propriedades alucinógenas derivadas de fungos no decorrer da história. Evidências arqueológicas mostram que, ao longo da história, as culturas mesoamericanas pré-colombianas usaram substâncias alucinógenas em rituais mágicos, terapêuticos e religiosos.

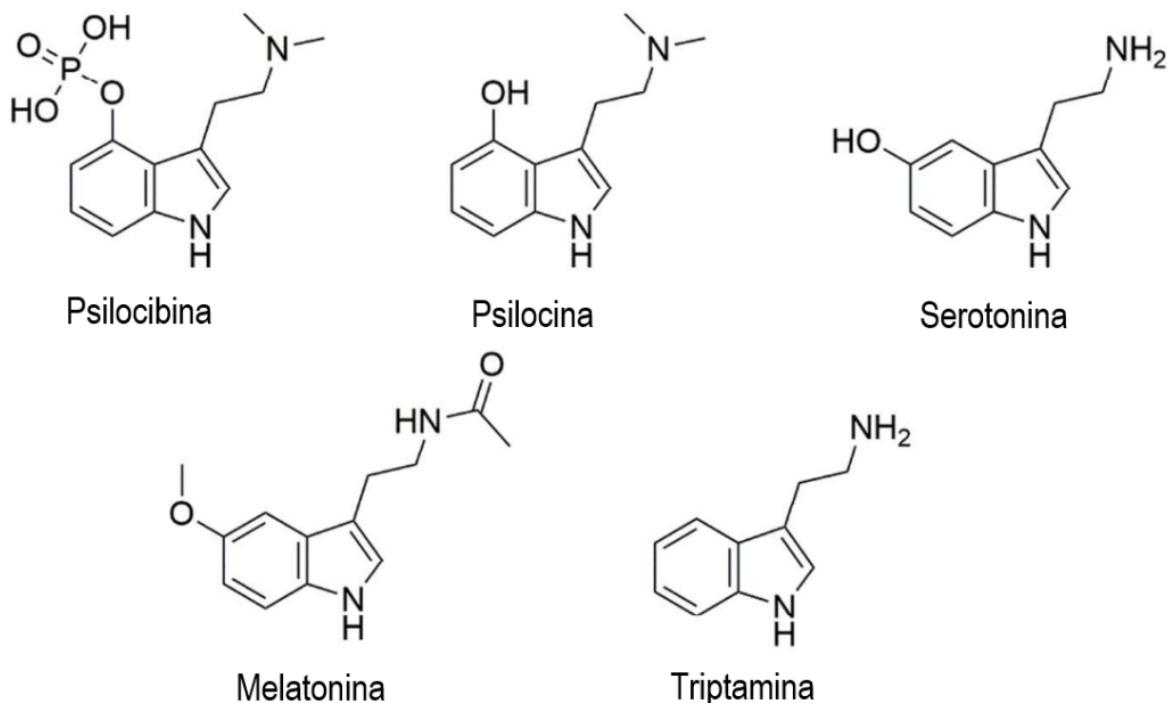
O gênero *Psilocybe* inclui cerca de 230 espécies de cogumelos. Estes são cogumelos pequenos que têm como princípio ativo a psilocibina. Acredita-se que civilizações como os Astecas, os Maias e outros povos os utilizavam em práticas religiosas há pelo menos 3500 anos (CAROD-ARTAL, 2015). A psilocibina foi se tornando cada vez mais popular, por seu uso recreativo, assim como outras substâncias psicodélicas. Até que o medo do abuso em 1970, levou à uma forte proibição dessas substâncias, e consequentemente uma drástica redução das pesquisas nessa área, que foi retomada em 1990. Hoje a psilocibina é um dos psicodélicos mais estudados, por conta de sua segurança, tempo de meia-vida relativamente longo e por apresentar boa absorção (GEIGER et al, 2018).

Com o ressurgimento do interesse científico foi possível descobrir o potencial terapêutico para o tratamento de algumas doenças ou distúrbios relacionados ao sistema nervoso central, como: depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno por uso de substâncias, entre outros (THOMAS et al., 2013; JOHNSON et al., 2014; BOGENSCHUTZ et al., 2015; CRUZ et al., 2018).

A psilocibina e seu metabólito ativo, a psilocina, foram identificados como os compostos psicoativos nos Laboratórios Sandoz em 1958 por Albert Hofmann. Ela é uma indolalquilamina substituída, pertencente ao grupo de triptaminas

alucinogénicas, sua estrutura é semelhante à do neurotransmissor endógeno serotonina, do hormônio melatonina, entre outros que são derivados da triptamina, demonstradas na Figura 1. O processo de biossíntese realizado pelos fungos foi descoberto recentemente, no entanto sua produção totalmente sintética foi desenvolvida por Albert Hofmann há mais de 60 anos (GEIGER et al, 2018).

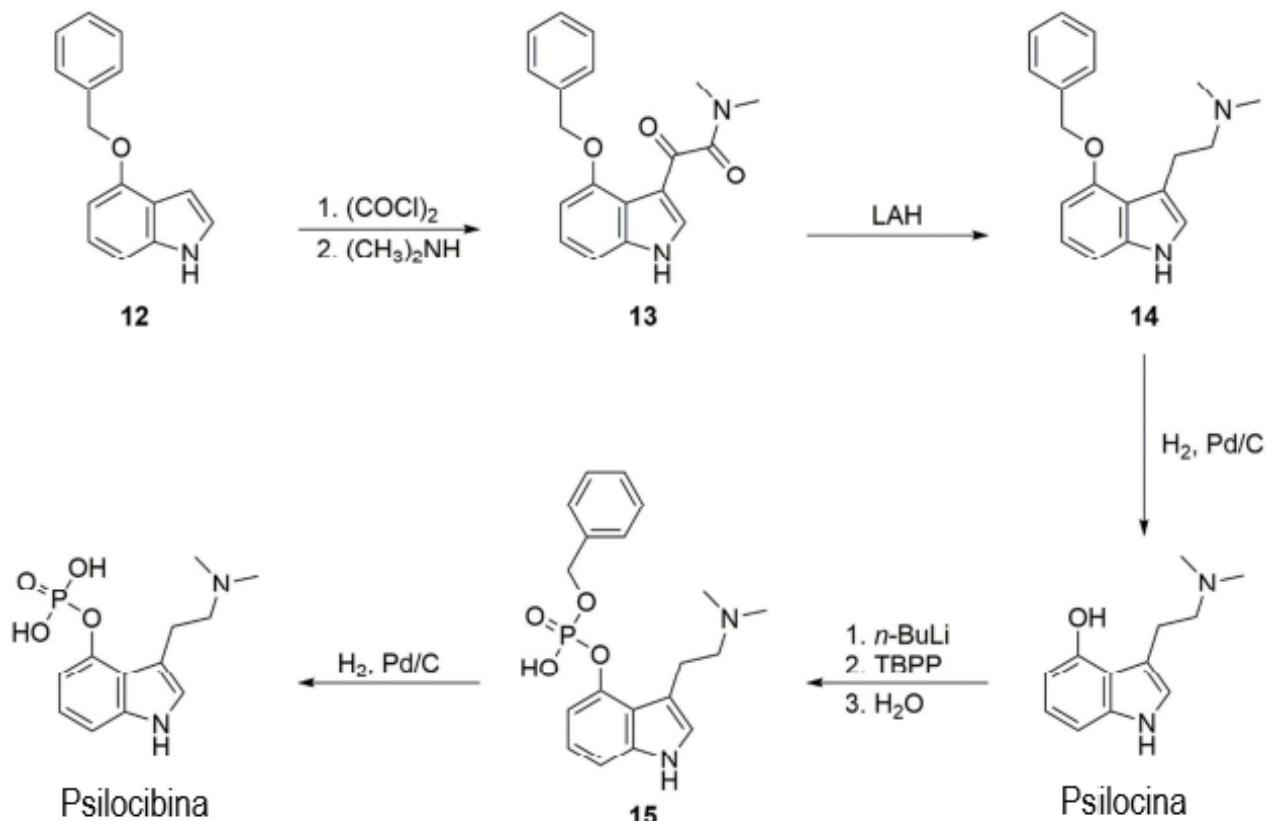
Figura 1 - Estrutura da psilocibina e compostos relacionados.



Adaptado de GEIGER et al, 2018.

A psilocibina foi sintetizada por Hofmann em 1959 e posteriormente comercializada para pesquisas clínicas psicofarmacológicas e terapêuticas básicas pela Sandoz como Indocybin®. Esse processo é descrito na Figura 2.

Figura 2 - Processo sintético original para a síntese de psilocibina.



Adaptado de GEIGER et al, 2018.

A síntese começa com 4-hidroxiindol protegido por benzila (12), que é tratado com cloreto de oxalil e dimetilamina para formar o indol funcionalizado (13). Este produto é então reduzido com hidreto de alumínio e lítio (LAH) em tetrahidrofurano para produzir psilocina protegida por benzila (14). A desproteção sob gás hidrogênio com paládio sobre carbono forma a psilocina (2). Este produto então sofre uma reação de três etapas, primeiro usando n-butil-lítio, seguido por tetra-Obenzil-pirofosfato (TBPP) e, finalmente, água para produzir psilocibina protegida por benzila (15). A desbenzilação sob gás hidrogênio com paládio sobre carbono gera o produto final, psilocibina (1). Desde então, a síntese de Hofmann foi modificada por vários químicos que fizeram inúmeras contribuições ao processo para melhorar o rendimento geral (GEIGER et al, 2018).

Uma vez ingerida, ela é absorvida e logo sofre metabolismo hepático de

primeira passagem, onde é desfosforilada gerando a psilocina, a qual entra na circulação sistêmica e ao passar pela barreira hematoencefálica segue para o cérebro, onde irá exercer seus efeitos, sendo assim a psilocibina age como um profármaco. Esses metabólitos são então excretados por via renal, sendo a meia-vida de eliminação da psilocina aproximadamente de 3 h (\pm 1,1 h) em adultos, dependendo das características individuais e da via de administração (GEIGER et al, 2018). Embora causem principalmente distorções auditivas, visuais e táteis, alterações olfativas também podem estar presentes. Essas distorções sensoriais são chamadas de sinestesia, o que significa que sons são “vistos” ou cores são “ouvidas” (CHAN; MENDELSON, 2014). A farmacologia da psilocibina é complexa e pouco compreendida. Apesar dos benefícios gerados, seu uso apresenta efeitos adversos e em alguns grupos de pacientes, o uso de psicodélicos no geral, não é indicado (GEIGER et al., 2018).

Com uma dose de 5 mg/70 kg já se produz efeitos significativos, o aumento da dose de 20 mg para 30 mg/70 kg já aumenta bastante os relatos de ter tido uma experiência mística completa e também de uma mudança comportamental positiva de moderada a extrema (GRIFFITHS et al., 2011).

Apesar de geralmente ser considerado de baixa toxicidade (LD50 = 280 e 285 mg/kg para ratos e camundongos, respectivamente; uma pessoa de 60 kg precisaria ingerir até 1,7 kg de cogumelos frescos para atingir esta dose), apesar da baixa toxicidade, alguns efeitos tóxicos foram relatados como relacionados à psilocibina e a exposição à psilocina em todos os sistemas orgânicos (ISBELL, 1959; LIM et al., 2012).

Pode causar efeitos cardiovasculares, como, taquicardia, hipertensão e hipotensão; neurológicos, dor de cabeça, confusão, euforia, fraqueza muscular, alucinações, ataques de pânico, desrealização, ilusões, sinestesia, convulsões, alterações de senso de pensamento e tempo, vertigem, ansiedade, agitação e tolerância significativa com o uso repetido sem causar dependência); respiratório,

hipoxemia transitória; gastrointestinal, como náuseas; insuficiência renal aguda; ocular, como midríase; hematológico.

Podem ocorrer casos acidentais devido a uma forte desestabilização emocional ou alucinações que predispõem a comportamentos de risco, como a crença na capacidade de voar (Muller et al., 2013).

Nenhum antídoto específico está disponível e o tratamento é principalmente de apoio. Muito provavelmente, o maior risco associado à administração dos psicodélicos é a “bad trip”, que se caracteriza por ansiedade, medo, pânico, disforia e paranoia (DINIS-OLIVEIRA, 2017). Por conta disso, ela deve ser utilizada com cuidado e o paciente precisa ser alertado dos possíveis efeitos adversos que seu uso pode causar.

A psilocina é agonista dos receptores de serotonina (5-HT). Liga-se fortemente aos receptores 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 e 5-HT7 e, moderadamente aos receptores 5-HT1A e 5-HT1B. Ela também inibe o transportador de 5-HT dependente de sódio (SERT). A desativação do SERT resulta em concentrações mais altas de 5-HT que permanecem na fenda sináptica após o estímulo da liberação de 5-HT, permitindo disparos repetidos de neurônios pós-ganglionares serotoninérgicos (HALBERSTADT; GEYER, 2011).

A psilocibina induz mudanças complexas em vários níveis do cérebro que levam a estados alterados de consciência, como a indução de alterações na percepção, pensamento e emotividade, mudanças no processamento da informação, mudanças no metabolismo e/ou atividade do cérebro. Por conta disso ela é utilizada como um dos principais modelos serotoninérgicos agudos de psicose e esquizofrenia (TYLŠ et al., 2014).

O provável mecanismo de ação da psilocibina e psilocina que geram seu efeito farmacológico é a ação agonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT2A, visto que seu efeito pode ser neutralizado à partir da administração de antagonistas desses receptores (KOMETER et al., 2013). O agonismo do receptor 5-HT2A está associado à excitação, memória e aprendizado aprimorados,

contração do músculo liso brônquico e gástrico, efeitos anti-inflamatórios cardiovasculares e gastrointestinais. Sua ativação resulta em aumento da produção e liberação de ocitocina, prolactina, hormônio adrenocorticotrófico e renina (GEIGER et al, 2018).

No Brasil, temos a psilocibina e seu metabólito, a psilocina, descritas na lista F2 da PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998, que torna ambas substâncias controladas, sendo obrigatória a obtenção de Autorização Especial concedida pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, para quaisquer que sejam os objetivos de sua utilização. Dessa forma, tanto estudos de novos tratamentos, quanto estudos na população brasileira de tratamentos já consolidados, sofrem entraves para iniciarem. Tal tema, que por muitos anos foi deixado de lado por conta de desconhecimento e preconceito, hoje sabemos das possibilidades de trazer uma melhor qualidade de vida para pacientes que possam usufruir de seu tratamento.

2. OBJETIVO(S)

Pesquisar e analisar a literatura sobre o uso da psilocibina, assim como seu mecanismo, em diversas doenças, principalmente, psiquiátricas, procurando trazer à tona mais informações sobre o tema.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa, pesquisando e avaliando publicações científicas, documentos de agências reguladoras, que tenham informações relevantes sobre os benefícios e malefícios da psilocibina. Foram realizadas buscas de artigos em português ou inglês publicados nos últimos 10 anos, nos bancos de dados para a comunidade da Universidade de São Paulo, as palavras chaves utilizadas foram: *psilocybin*, *psilocin*, *hallucinogen*, *psilocybin treatment* e seus correspondentes em português.

3.2. Critérios de inclusão

Foram incluídas publicações, protocolos, diretrizes relacionados ao tema nos idiomas português e inglês, publicados a partir de 2010, salvo exceções em que o material apresentou informações de alta pertinência ao tema e que não foram encontrados em publicações mais recentes.

3.3. Critérios de exclusão

Foram desconsiderados materiais cujo assunto não estava relacionado ao tema proposto no trabalho, nos idiomas estabelecidos ou a data de publicação não tenha atendido o período estipulado no item “3.2 Critérios de inclusão”.

3.4. Coleta e análise dos dados

Uma vez cumpridos os critérios de inclusão, as publicações foram analisadas inicialmente pela leitura de seus títulos e resumos, selecionando-se os materiais com conteúdo pertinente ao trabalho para serem analisadas com mais detalhes. Foi realizado também levantamento de informações relevantes em *sites*, protocolos e diretrizes sempre que considerado necessário.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa inicial contou com uma somatória de 28.838 resultados para diferentes combinações entre os termos *Psilocybin*, *psilocin*, *hallucinogen*, *psilocybin treatment*, posteriormente sendo reduzida a 9.496 ao filtrar-se por publicações a partir de 2010 e pelos idiomas do trabalho conforme critério de inclusão. Destes, foram selecionados 20 artigos para o desenvolvimento do trabalho, e posteriormente, foram incluídos 6 artigos descritos em referências dos estudos da busca inicial ou encontrados em buscas pontuais.

Os casos mais relevantes encontrados foram o uso de psilocibina para tratamento de depressão e/ou ansiedade em pacientes adultos, outros com menor

frequência foi do uso de psilocibina para tratamento de depressão e/ou ansiedade em pacientes adultos com câncer. Foram encontrados poucos relacionados ao uso de psilocibina como facilitador no tratamento para cessar o tabagismo, e por fim apenas um para o tratamento assistido por psilocibina para dependência em álcool.

Nos estudos para depressão, a psilocibina foi administrada como parte da psicoterapia estruturada nos ensaios clínicos terapêuticos, diferentemente da maioria dos psicofármacos. Para isso, vários procedimentos prévios são necessários; 1 - seleção prévia para excluir voluntários com transtornos psicóticos; 2 - preparação do voluntário para a sessão onde será administrada a psilocibina; 3 - realização e monitorização desta sessão com suporte interpessoal; 4 - discussão pós sessão, que pretende discutir a experiência do sujeito sob o efeito da mesma, procurando integrá-la de modo a encorajar uma mudança cognitiva e comportamental duradoura. Estes fatores visam maximizar a eficácia da terapia e reduzir potenciais efeitos adversos. Indivíduos com psicose ou que estão em risco de transtornos psicóticos têm maior risco de reações psiquiátricas prolongadas resultantes da administração psicodélica clássica e, portanto, são excluídos dos estudos com psilocibina (JOHNSON; GRIFFITHS, 2017).

Para a preparação do voluntário é necessário o preenchimento de um consentimento, neste momento é informada a possibilidade de alguns dos efeitos que podem ocorrer por conta da administração de um psicodélico, como alterações na percepção, a forma como o voluntário sente o tempo, o espaço e as emoções. São realizados encontros entre o voluntário e os monitores que estarão presentes na sessão com o objetivo de estabelecer uma relação de confiança, fundamental para minimizar o risco de ocorrência de efeitos adversos, como medo, ansiedade e paranoia. Nestes encontros, é importante também discutir a história pessoal e os sentimentos do voluntário, tanto para estabelecer uma relação de confiança, tanto porque estes temas poderão surgir no decorrer da sessão onde é administrado o psicodélico, devendo os monitores conseguir

prestar um bom suporte ao voluntário (JOHNSON; RICHARDS; GRIFFITHS, 2008).

O ambiente físico onde decorrem as sessões com psicodélicos necessitam de alguns cuidados. Estas salas devem ser desenhadas de modo a serem seguras, evitando ter objetos perigosos, como mobília com cantos agudos, já que os participantes poderão apresentar alguma desorientação e mudanças na percepção do local que os rodeia. É também aconselhado que estas sejam decoradas de modo a diminuir potenciais reações de desconforto psicológico, pois um ambiente clínico como, por exemplo, a presença excessiva de material médico, pode desencadear reações de estresse durante as sessões (JOHNSON; RICHARDS; GRIFFITHS, 2008).

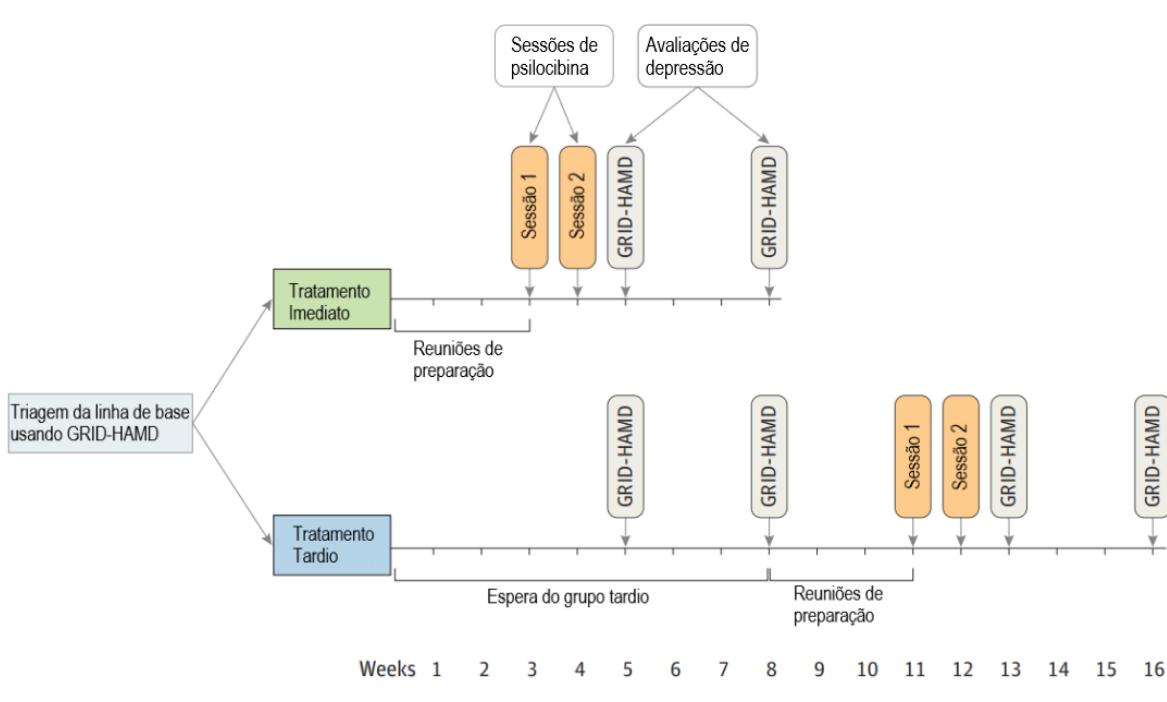
4.1. Depressão

Em 2018 foi publicado um ensaio clínico avaliando psilocibina para depressão resistente ao tratamento com antidepressivos tradicionais. Os critérios de inclusão foram depressão maior de grau moderado a grave (16+ na escala de classificação de depressão de Hamilton de 21 itens [HAM-D]) e nenhuma melhora apesar de dois cursos adequados de tratamento antidepressivo. Foi solicitado aos pacientes a não tomarem antidepressivos por pelo menos 2 semanas antes do estudo. Vinte pacientes foram submetidos a duas sessões de terapia assistida com psilocibina, com uma semana de intervalo. O primeiro envolveu uma dose baixa de psilocibina (10 mg) e o segundo, uma dose alta (25 mg). Após a ingestão da cápsula, os pacientes deitavam com os olhos fechados e ouviam músicas pré-selecionadas pela equipe de pesquisa. Dois terapeutas adotaram uma abordagem não diretiva e de apoio, permitindo que o paciente experimentasse uma introspecção quase ininterrupta. A sessão de preparação ocorreu 1 semana antes da dose de 10 mg de psilocibina e a sessão de integração ocorreu 1 dia e 1 semana após a dose de 25 mg de psilocibina. Dos 20 pacientes iniciais, 19 completaram o estudo.

Foi concluído que o OBN (*Oceanic Boundlessness* é um dos principais fatores da ASC (Altered States of Consciousness) é denominado “imensidão oceânica” – termo que tem suas origens em uma conversa entre Sigmund Freud e o intelectual e “místico” francês Romain Rolland e faz referência a um “oceânico sentimento” de infinitude) alto induzido por psilocibina (compartilhando características com experiência do tipo místico) e DED (*Dread of Ego Dissolution* - o medo da dissolução do ego sonda experiências negativas e aversivas nas quais a ansiedade é um aspecto central) - baixo predisse resultados clínicos positivos a longo prazo em um ensaio clínico de psilocibina para TRD. A ocorrência de alto OBN (compartilhando características com experiência do tipo místico) e baixo DED (relativo à ansiedade e cognição prejudicada) sob psilocibina previu resultados clínicos positivos em um ensaio de psilocibina para TRD. Essa relação exibiu um grau de especificidade, em que a OBN induzida por psilocibina foi significativamente mais preditiva de sintomas depressivos reduzidos do que os efeitos visuais e auditivos mais genéricos da droga (ROSEMAN; NUTT; CARHART-HARRIS, 2018).

Um ensaio clínico recente, publicado em 2021, procurou entender os efeitos da psilocibina em uma terapia assistida por psilocibina no transtorno depressivo maior (TDM). Este ensaio clínico randomizado e controlado por lista de espera foi realizado no Centro de Pesquisa Psicodélica e de Consciência do *Johns Hopkins Bayview Medical Center* em Baltimore, Maryland. Adultos com idade entre 21 e 75 anos com diagnóstico de TDM, sem uso de medicamentos antidepressivos e sem histórico de transtorno psicótico, tentativa de suicídio grave ou hospitalização foram elegíveis para participar. O período de intervenção foi de 8 semanas e envolveu pelo menos 18 visitas presenciais, incluindo 2 sessões de administração de psilocibina em dias diferentes. Eles foram divididos em dois grupos, um que começou primeiro e outro que ficou em uma lista de espera, esse segundo grupo, começou o tratamento na oitava semana do estudo. (Figura 3).

Figura 3 - Cronograma do estudo desde a avaliação e triagem da linha de base até a visita de acompanhamento de 4 semanas pós-sessão 2.



Adaptado de DAVIS et al., 2021.

O uso de um controle de tratamento tardio foi escolhido para diferenciar a intervenção com psilocibina da melhora espontânea dos sintomas. O intervalo de atraso foi de 8 semanas, após o qual os participantes do grupo 2 foram submetidos a todas as avaliações do estudo e entraram no período de intervenção do estudo. A randomização para os grupos de tratamento imediato e de tratamento tardio ocorreu após triagem e avaliações basais.

Os participantes foram randomizados usando randomização de urna, 27 balanceamento por sexo, idade, gravidade da depressão na triagem (avaliada usando o GRID-HAMD) e nível de resistência ao tratamento (avaliado usando o Método de Estadiamento de Maudsley).

O cronograma da visita incluiu reuniões preparatórias (8 horas no total) com 2 facilitadores de sessão antes da primeira sessão de psilocibina, bem como reuniões de acompanhamento após as sessões de psilocibina (2-3 horas no total).

Os facilitadores da sessão eram pesquisadores do estudo com níveis educacionais variados (bacharelado, mestrado, doutorado) e disciplinas profissionais (serviço social, psicologia e psiquiatria). Após as reuniões de preparação, foram realizadas 2 sessões de administração de psilocibina com intervalo médio de 1,6 semanas. A dose de psilocibina foi moderadamente alta (20mg/70 kg) na sessão 1 e alta (30 mg/70 kg) na sessão 2. A psilocibina foi administrada em cápsulas de gelatina opaca com aproximadamente 100 mL de água. Ambos os facilitadores estavam presentes na sala e disponíveis para responder às necessidades físicas e emocionais dos participantes durante a sessão de um dia inteiro, com exceção de pequenos intervalos feitos por 1 facilitador de cada vez. Durante a sessão, os participantes foram instruídos a se deitarem em um sofá em um ambiente semelhante a uma sala de estar, e os facilitadores encorajaram os participantes a focar sua atenção para dentro e aceitar com qualquer experiência que surgisse.

Para aumentar a reflexão interior, foi colocada música ambiente e os participantes foram instruídos a usar máscara de dormir e fones de ouvido.

Por segurança, os participantes do segundo grupo de tratamento (que teve início 8 semanas após o primeiro grupo), foram monitorados semanalmente por avaliação pessoal ou breves telefonemas. Nas semanas 5 e 8, os participantes compareceram a uma visita presencial e foram submetidos à avaliação GRID-HAMD e outras medidas do estudo. Nas outras semanas do período de espera do grupo 2, os participantes receberam telefonemas que incluíam um breve *check-in* e avaliação para ideação ou comportamento suicida auto-relatado e sintomas de depressão. Todas as avaliações durante o período de atraso foram administradas pela equipe do estudo que não era facilitadora principal. No final do período de espera, todos os participantes do grupo 2 completaram a mesma

intervenção que os participantes do grupo 1. A confiabilidade entre avaliadores para todas as avaliações de depressão (até a 4^a semana pós-sessão) foi de 85%. Efeitos antidepressivos rápidos e sustentados foram examinados no início do estudo; no dia 1 e semana 1 de acompanhamento pós-sessão 1; e no dia 1, semana 1 e semana 4 pós-sessão 2 de acompanhamento usando o Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report .

Um total de 27 participantes foram randomizados, dos quais 24 (89%) completaram a intervenção, bem como as avaliações pós-sessão nas semanas 1 e 4; especificamente, 13 foram randomizados para o grupo 1 e 11 para o grupo 2. Os resultados deste ensaio clínico randomizado demonstraram a eficácia da terapia assistida por psilocibina na produção de grandes efeitos antidepressivos, que são rápidos e se sustentam entre pacientes com TDM. Esses dados ampliam os achados de estudos anteriores envolvendo pacientes com câncer e depressão, bem como pacientes com depressão resistente ao tratamento, sugerindo que a psilocibina pode ser muito mais eficaz na população de TDM. Contudo, mais estudos são necessários com tratamento ativo ou placebo controles e em populações maiores e mais diversificadas (DAVIS et al., 2021).

Por fim, um outro estudo publicado em 2021 que verificou se a terapia com psilocibina aumenta a flexibilidade cognitiva e neural em pacientes com transtorno depressivo maior, em que vinte e quatro participantes com idade entre 24 e 59 anos com TDM (≥ 17 na Escala de Avaliação de Depressão GRID-Hamilton ou GRID-HAMD) completaram neuroimagem e/ou tarefas cognitivas em um ensaio clínico aberto. Este tamanho de amostra foi escolhido com base em trabalhos anteriores que encontraram um grande tamanho de efeito no GRID-HAMD. Os critérios de exclusão incluíram medicação antidepressiva atual, uso substancial na vida (>10 no total) ou uso recente (nos últimos 6 meses) de cetamina ou psicodélicos clássicos, uma condição médica significativa atual, histórico pessoal ou familiar (primeiro ou segundo grau) de transtornos psicóticos

ou bipolares, transtorno moderado ou grave de uso de álcool ou outras drogas (incluindo nicotina) no último ano, contra-indicações padrão de ressonância magnética (por exemplo, dispositivos médicos incompatíveis) e para mulheres grávidas ou amamentando. Este estudo foi aprovado pelo *Johns Hopkins Medicine Institutional Review Board*, e todos os participantes forneceram consentimento informado. Treze e 11 participantes foram aleatoriamente designados (via randomização de urna) para um grupo de tratamento imediato e um grupo de tratamento tardio, respectivamente. Após a triagem, os participantes do grupo imediato concluíram medições clínicas, cognitivas e de neuroimagem de linha de base, seguidas por ~ 8 h de sessões de terapia preparatória conduzidas ao longo de 2 semanas para construir um relacionamento com o pessoal da pesquisa. Após essas sessões preparatórias, os participantes participaram de duas sessões de psilocibina separadas por ~1,6 semanas. Uma dose moderadamente alta (20 mg/70 kg) e uma dose alta (30 mg/70 kg) de psilocibina em cápsulas de gelatina opaca foram consumidas oralmente na primeira e na segunda sessão, respectivamente. Durante essas sessões, os participantes deitavam em um sofá em uma sala confortável e mal iluminada enquanto usavam máscara de dormir e ouviam música (principalmente música de arte ocidental) através de fones de ouvido. Ao longo dessas sessões, o pessoal da pesquisa permaneceu na sala o tempo todo para responder às necessidades dos participantes, embora os participantes fossem incentivados a permanecer em decúbito dorsal e direcionar sua atenção para dentro. Após cada sessão de psilocibina, os participantes participaram de reuniões de acompanhamento para discutir suas experiências.

Eles concluíram que a terapia com psilocibina mostrou aumentar a flexibilidade cognitiva e neural em pacientes com TDM. Os aumentos na flexibilidade cognitiva foram seletivos, pois as tarefas que medem a inibição da resposta, a atenção seletiva e o raciocínio abstrato não foram afetados. Embora a falta de correlação entre melhorias na flexibilidade cognitiva e melhorias na depressão possa sugerir que a flexibilidade cognitiva não está mecanicamente

relacionada aos efeitos antidepressivos da terapia psicodélica, o GRID-HAMD avalia diferentes características da depressão atual (por exemplo, afeto e apetite) e não necessariamente deficiências cognitivas que podem anteceder a procura de tratamento ou que persistem naqueles que de outra forma respondem ao tratamento. Embora a flexibilidade cognitiva melhorada em si seja um efeito notável e importante da terapia com psilocibina, é possível que melhorias na flexibilidade cognitiva e neural possam abrir uma janela de plasticidade durante a qual as melhorias podem ser facilitadas (por exemplo, com psicoterapia de apoio), embora isso permaneça especulativo (DOSS et al., 2021).

4.2. Ansiedade

Em 2011, depois de anos sem avanços significativos, foi publicado um estudo de um tratamento piloto, utilizando uma dose moderada de psilocibina (0,2 mg/Kg), que pretendia avaliar a segurança e eficácia da sua administração no tratamento para ansiedade em pacientes com câncer em estágio avançado. No estudo, doze indivíduos com câncer em estágio avançado e diagnóstico de transtorno de estresse agudo, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade devido ao câncer, ou transtorno de ajuste com ansiedade foram recrutados em um estudo de intra-sujeito, duplo-cego, controlado por placebo para examinar a segurança e eficácia da psilocibina no tratamento de sofrimento psicológico associado a crise existencial da doença terminal. Oito voluntários completaram a avaliação de acompanhamento de 6 meses, 11 completaram pelo menos os primeiros 4 meses de avaliação e todos os 12 completaram pelo menos os primeiros 3 meses de acompanhamento. Dois indivíduos morreram de câncer durante o período de acompanhamento, e 2 outros ficaram muito doentes para continuar participando. O estudo foi conduzido de junho de 2004 a maio de 2008. Da conclusão do estudo, até sua submissão em 2010, 10 dos 12 indivíduos morreram.

Foram utilizados vários questionários, em diferentes etapas, para avaliar várias dimensões do estresse associado a uma doença terminal, como o Inventário da Depressão de Beck (BDI) para avaliar a presença e gravidade da depressão, o Perfil de Estados Emocionais (POMS) para avaliar os sentimentos dos voluntários, o Inventário de Estado Traço de Ansiedade (STAI) para verificar sintomas de ansiedade e o Perfil de 5 Dimensões de Estados Alterados de Consciência (5D-ASC) para determinar os efeitos subjetivos causados pela psilocibina. Cada voluntário serviu como o seu próprio controle, participando em duas sessões aleatórias, onde em uma seria administrada psilocibina e na outra placebo, niacina (250 mg), sendo que estas teriam um espaçamento de semanas.

Durante seis horas, os voluntários foram encorajados a permanecerem deitados numa cama sob acompanhamento de uma equipe clínica que, de hora em hora, avaliou como se sentiam, recolhendo também dados de batimentos cardíacos e pressão arterial. No final da sessão, os sujeitos discutiram brevemente a sua experiência com a equipe e preencheram questionários, sendo feito um acompanhamento durante seis meses. Após análise estatística, observou-se que houve uma redução na ansiedade que se revelou significativa após o primeiro e terceiro meses depois do tratamento, assim como uma melhoria no humor e na depressão, indicando algum potencial terapêutico. Este estudo apresentou algumas limitações, como a percepção de alguns voluntários em distinguir se estavam realizando a sessão com o placebo ou com a psilocibina e, ainda, uma variabilidade na extensão do contato com os voluntários após o tratamento, decorrente do avanço da sua doença oncológica em comparação com outros que estariam mais funcionais. Este estudo conseguiu estabelecer que a psilocibina é uma substância que se pode administrar de forma segura, quando em condições controladas, podendo constituir um modelo de tratamento alternativo às terapias convencionais em condições como a ansiedade, que acompanham pacientes com câncer em fase avançada (GROB et al., 2011).

4.3. Tabagismo

No ano de 2016 foi publicado um estudo de acompanhamento a longo prazo da cessação do tabagismo facilitado pela psilocibina. Participaram 15 fumantes (10 homens) sem histórico de doença mental grave, com média de idade de 51 anos, que fumaram em média 19 cigarros por dia por uma média de 31 anos na triagem, com média de seis tentativas de paradas anteriores. Os participantes foram submetidos a um tratamento combinado de 15 semanas, consistindo em quatro reuniões preparatórias semanais, integrando terapia cognitiva comportamental, elementos de treinamento de atenção plena e imagens guiadas para parar de fumar.

Os indivíduos receberam uma dose moderada (20 mg/70 kg) de psilocibina na semana 5 de tratamento, que serviu como data-alvo de abandono (TQD), e uma dose alta de psilocibina (30 mg/70 kg) aproximadamente 2 semanas depois. Os participantes tiveram a oportunidade de participar de uma terceira sessão opcional de psilocibina de alta dose na semana 13 do tratamento do estudo.

Por 10 semanas após o TQD, os participantes retornaram ao laboratório para avaliarem sua respiração e colherem amostras de urina para testar tabagismo recente, preencher questionários de autorrelato e reunir-se com a equipe do estudo. Os participantes retornaram para reuniões de acompanhamento aos 6 e 12 meses pós-TQD.

Como monitoramento, foram usados diversos questionários e alguns biomarcadores de tabagismo recente foram usados para avaliar o *status* de tabagismo dos participantes em 12 meses e acompanhamentos de longo prazo. Amostras de urina foram coletadas e enviadas a um laboratório independente para análise de cotinina, um metabólito da nicotina para avaliar se o indivíduo estava ou não fumando.

Os participantes completaram um questionário de 143 itens projetado para medir mudanças persistentes nas atitudes, humor, comportamento e

espiritualidade atribuídas à sua experiência mais recente com psilocibina 1 semana após cada sessão de psilocibina. Uma versão retrospectiva deste questionário foi administrada no acompanhamento de 12 meses pedindo aos participantes que respondessem sobre suas experiências cumulativas de sessão de psilocibina. Este questionário foi usado anteriormente para avaliar os efeitos intermediários e de longo prazo da psilocibina. Os 140 itens iniciais são avaliados em uma escala de 6 pontos que varia de 0 (nenhum) a 5 (extremo) avaliando mudanças positivas e negativas em seis categorias: atitudes em relação à vida (26 itens); atitudes sobre si mesmo (22 itens); mudanças de humor (18 itens); relacionamentos (18 itens); mudanças comportamentais (dois itens); e espiritualidade (43 itens).

Além disso, este questionário incluiu três itens pedindo aos participantes que classificassem: (1) o significado pessoal geral, (2) significado espiritual e (3) efeitos no bem-estar ou satisfação com a vida atribuídos às experiências com psilocibina ou contemplação dessas experiências.

Por fim, foi aplicado o Questionário de experiência mística (MEQ30), o MEQ30 é uma escala validada de 30 itens projetada para avaliar a ocorrência e intensidade de experiências do tipo místico ocasionadas pela psilocibina. As experiências místicas ocasionadas pela psilocibina são definidas por sentimentos agudos de unidade, sacralidade, qualidade noética, humor positivo, transcendência de espaço/tempo e inefabilidade, e mostraram anteriormente uma associação significativa com resultados bem-sucedidos de cessação do tabagismo facilitados pela psilocibina em 6 meses de acompanhamento. O MEQ30 foi concluído no término de cada sessão de psilocibina, aproximadamente 7 horas após a administração do medicamento. Os participantes responderam com base em sua experiência durante cada dia de sessão específico.

Para a pergunta final sobre os efeitos no bem-estar ou satisfação com a vida atribuídos às experiências com psilocibina ou contemplação dessas experiências, um participante atribuiu tanto -3 (diminuiu muito) e +3 (aumentou

muito) no 12º. mês de acompanhamento. Essa participante atribuiu a diminuição no bem-estar ou satisfação com a vida ao conteúdo da sessão de psilocibina na qual ela relatou reviver memórias traumáticas da infância. Esse indivíduo foi encaminhado para aconselhamento adicional, onde relatou ser útil para integrar essas experiências e resolver a dificuldade associada. Um outro participante procurou aconselhamento externo após suas experiências de sessão de psilocibina, embora isso tenha sido realizado com a intenção de crescimento pessoal e auto-aperfeiçoamento. Consistente com dados publicados anteriormente (4), nenhum participante relatou aumento nos distúrbios visuais incômodos no acompanhamento de 12 meses em relação à linha de base, e nenhuma sequela psicológica clinicamente significativa foi relatada espontaneamente no acompanhamento de longo prazo.

Os participantes atribuíram grande significado pessoal e significado espiritual às suas experiências com psilocibina aos 12 meses pós-TQD, com 13 (86,7%) classificando essas experiências entre as cinco mais pessoalmente significativas de suas vidas e 13 (86,7%) classificando-as entre as cinco experiências mais espiritualmente significativas de suas vidas.

Esses resultados, juntamente com achados relatados anteriormente, indicam que a psilocibina pode ser um adjuvante viável para o tratamento de cessação do tabagismo. Em estudos controlados, os medicamentos mais eficazes para parar de fumar normalmente apresentam menos de 31% de abstinência em 12 meses após o tratamento, enquanto o presente estudo encontrou 60% de abstinência mais de um ano após a administração de psilocibina. No entanto, os achados atuais são limitados pela pequena amostra, protocolo aberto e falta de condição de controle, o que impede tirar conclusões definitivas sobre a eficácia. Além disso, o viés de autosseleção dos participantes pode ter desempenhado um papel nas taxas de sucesso observadas, já que o estudo envolveu apenas indivíduos motivados a desistir e dispostos a se submeter a um tratamento

experimental intensivo sem compensação monetária (JOHNSON; GARCIA-ROMEU; GRIFFITHS, 2016).

4.4. Alcoolismo

Em 2015 foi publicado um estudo de tratamento para dependência de álcool assistido por psilocibina. Nele foi empregado um projeto de grupo único, intra-indivíduo, sem grupo controle.

Os participantes receberam uma intervenção manual de 12 semanas e 14 sessões, incluindo duas sessões abertas de psilocibina nas quais a psilocibina foi administrada: a primeira após 4 semanas de tratamento psicossocial e a segunda após 8 semanas. Os dados de resultados foram coletados por um total de 36 semanas. Eles eram homens e mulheres com idades entre 25 e 65 anos com diagnóstico de dependência ativa de álcool, verificado usando a Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV (SCID), e pelo menos dois dias de consumo excessivo de álcool nos últimos 30 dias, que estavam preocupados com o hábito de beber e não estavam em tratamento. Os participantes foram excluídos se a triagem mostrasse que eles tinham condições médicas ou psiquiátricas excludentes; histórico familiar de esquizofrenia, transtorno bipolar ou suicídio; dependência de cocaína, psicoestimulante ou opioide; ou histórico de uso de alucinógenos mais de 10 vezes (ou qualquer uso nos últimos 30 dias). Os participantes deveriam estar abstinentes e não em abstinência alcoólica no momento das sessões de psilocibina.

A intervenção psicossocial compreendeu um total de 12 sessões: sete sessões de Terapia de Aprimoramento Motivacional (TEM - uma abordagem estruturada usando os princípios da entrevista motivacional), três sessões de preparação e duas sessões de esclarecimento.

Quatro sessões ocorreram antes da primeira sessão de psilocibina, quatro sessões entre a primeira e a segunda sessão de psilocibina e quatro sessões

após a segunda sessão de psilocibina. A intervenção psicossocial foi conduzida por uma equipe de dois terapeutas. Um terapeuta realizou as sete sessões de TEM focadas na mudança de comportamento, enquanto o outro foi responsável pela preparação antes, suporte durante e no relatório após as sessões de psilocibina. Ambos os terapeutas estavam presentes nas sessões de preparação e esclarecimento, bem como nas sessões de psilocibina.

Na manhã das sessões de psilocibina, os participantes deveriam estar afebril, não hipertenso, não taquicárdico, abstinência de álcool por pelo menos 24 horas e sem evidência de abstinência alcoólica. Os exames de drogas na urina foram negativos para cocaína, psicoestimulantes e opióides, e o hálito foi negativo para álcool. As sessões de psilocibina ocorreram em uma sala especialmente preparada para proporcionar um ambiente de sala de estar para as sessões. Doses individualizadas de psilocibina (com base no peso do participante) foram preparadas pelo farmacêutico do estudo na manhã da sessão e colocadas em uma única cápsula de gelatina. Os participantes ingeriram a cápsula de psilocibina seguida de 120 mL de água. Foram instruídos a deitar em um sofá usando máscara de dormir e fones de ouvido (fornecendo um programa padronizado de música) e direcionar sua atenção para sua experiência interna. Os participantes permaneceram em observação por pelo menos 8 horas após a administração de psilocibina. Ambos os terapeutas estiveram presentes durante toda a sessão. As interações com os participantes foram de apoio e não diretivas.

A partir de 7 horas após a administração do medicamento, os participantes preencheram questionários e avaliações, e foi realizada uma breve entrevista clínica, incluindo exame do estado mental. Os participantes foram escoltados para casa no final da sessão por um familiar ou amigo, que permaneceu com o participante durante a noite. Para a primeira sessão de psilocibina, os participantes receberam uma dose de 0,3 mg/kg. Para a segunda sessão, a dose foi aumentada para 0,4 mg/kg, a menos que o participante (i) não estivesse disposto a aumentar a dose; (ii) experimentou efeitos adversos durante a primeira

sessão, sugerindo que uma dose mais alta representaria risco significativo; ou (iii) relataram uma experiência mística “completa” durante a primeira sessão, indicando efeitos muito fortes a partir de 0,3 mg/kg.

Como resultado, houve uma resposta subjetiva altamente variável entre os participantes deste estudo e também numericamente insuficiente em média para algumas das medidas do que a relatada em voluntários normais em doses comparáveis. Isso é consistente com as observações iniciadas na década de 1950 de que os alcoolistas tendem a exigir doses maiores de LSD para ser mais efetivo. Nossos achados sugerem que alguns pacientes dependentes de álcool são relativamente insensíveis aos efeitos da psilocibina, embora amostras maiores sejam necessárias para confirmar isso. A falta de diferenças significativas entre as doses de 0,3 mg/kg e 0,4 mg/kg é provavelmente explicada pelo pequeno tamanho da amostra ($n = 6$) e/ou respostas idiossincráticas em um pequeno número de participantes.

Os participantes apresentaram melhora significativa no consumo de álcool, com mudanças significativas nas medidas psicológicas relevantes para beber. É importante ressaltar que grande parte da melhora ocorreu após a administração de psilocibina, momento em que os participantes já haviam recebido 4 semanas de tratamento psicossocial e 4 a 6 horas de avaliação.

Além disso, fortes correlações foram observadas entre as medidas de intensidade dos efeitos agudos da droga e os resultados clínicos. Embora ainda sejam necessários mais estudos para determinar se existem características particulares da experiência aguda de psilocibina que são preditivas de benefício terapêutico no transtorno por uso de álcool. Apesar de demonstrar uma certa viabilidade, este estudo tem limitações importantes e evidentes, incluindo o pequeno tamanho da amostra, a falta de um grupo de controle ou cegamento e a falta de verificação biológica do uso de álcool (BOGENSCHUTZ et al., 2015).

Portanto, podemos ver que existem casos que é difícil distinguir se houve mesmo um efeito positivo do uso da psilocibina no tratamento, fazendo-se necessário estudos maiores e mais profundos.

5. CONCLUSÃO(ÕES)

Os estudos descritos mostraram o potencial terapêutico da psilocibina, após longos anos sem estudos e apesar do crescente interesse, constata-se que ainda existe muito a ser descoberto. Ainda existem muitas dificuldades, tanto científicas, quanto burocráticas e políticas. Além dessas dificuldades, há uma limitação muito grande nos estudos feitos com placebo, já que as distorções sensoriais causadas pela psilocibina podem causar fácil identificação se o indivíduo está utilizando ou não o placebo. Vale ressaltar que o tratamento com tal substância não é para todos, como os próprios estudos demonstraram em seus critérios de exclusão, existem grupos que por certas condições podem ser prejudicados pelo uso da psilocibina.

O tema deve ser mais intensamente explorado pelo meio científico, pois ainda é necessário entender melhor o seu funcionamento para realizar protocolos de tratamento mais embasados, e consequentemente, maior número de desfechos clínicos positivos. Ao realizar as pesquisas foi fácil de verificar os mesmos pesquisadores participando de muitos estudos encontrados, demonstrando que ainda é um campo de pesquisa nichado e que precisa ser ampliado.

Os resultados são promissores, principalmente no caso de transtornos mentais, como a ansiedade e a depressão, campo no qual existem mais estudos. Entretanto, em outros casos, como na dependência de substâncias, ainda precisam de mais desenvolvimento para termos conhecimento da real eficácia da

psilocibina, além da expansão para outros tipos de tratamentos, visando sempre a melhora da qualidade de vida do paciente.

6. BIBLIOGRAFIA

- BOGENSCHUTZ MP, FORCEHIMES AA, POMMY JA et al. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 29: 289 - 99. 2015.
- BRASIL. PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, n.91, 15 mai. 1998.
- CAROD-ARTAL, F. J. - Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurología (English Edition)*. 2015;30(1):42—49.
- CHAN, R. H. A.; MENDELSON, J. E. Hallucinogens. The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System, p. 533–55
- CRUZ JI, NAPPO SA. Is Ayahuasca an Option for the Treatment of Crack Cocaine Dependence? *J Psychoact Drugs*, 50(3), 247–255. 2018.
- DAVIS, A. K. et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, v. 78, n. 5, p. 481, 1 maio de 2021.
- 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.
- DOSS, M. K. et al. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, v. 11, n. 1, p. 1–10, 8 nov. 2021.
- ESCOBAR, J. A. C., & ROAZZI, A. (2010a). Panorama Contemporâneo do Uso Terapêutico de Substâncias Psicodélicas: Ayahuasca e Psilocibina. *Neurobiologia*, 73(3), 159-172.
- 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.
- GRIFFITHS, R. R. et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, v. 30, n. 12, p. 1181–1197, 30 nov. 2016.

GRIFFITHS, R. R. et al. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology*, v. 218, n. 4, p. 649–665, 15 jun. 2011.

GROB, C. S. et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*, v. 68, n. 1, p. 71, 3 jan. 2011.

HALBERSTADT, A. L.; GEYER, M. A. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology*, v. 61, n. 3, p. 364–381, set. 2011.

ISBELL, H. Comparison of the reactions induced by psilocybin and LSD-25 in man. *Psychopharmacologia*, v. 1, n. 1, p. 29–38, 1959.

JOHNSON MW, GARCIA-ROMEU A, COSIMANO MP et al. Pilot study of the 5-HT2AR agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. 2014.

JOHNSON, M. W.; GARCIA-ROMEU, A.; GRIFFITHS, R. R. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, v. 43, n. 1, p. 55–60, 21 jul. 2016.

JOHNSON, M. W.; GRIFFITHS, R. R. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*, v. 14, n. 3, p. 734–740, 5 jun. 2017.

JOHNSON, M.; RICHARDS, W.; GRIFFITHS, R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, v. 22, n. 6, p. 603–620, 30 maio de 2008.

KOMETER, M. et al. Activation of Serotonin 2A Receptors Underlies the Psilocybin-Induced Effects on α Oscillations, N170 Visual-Evoked Potentials, and Visual Hallucinations. *Journal of Neuroscience*, v. 33, n. 25, p. 10544–10551, 19 jun. 2013.

LIM, T. H.; WASYWICH, C. A.; RUYGROK, P. N. A fatal case of “magic mushroom” ingestion in a heart transplant recipient. *Internal Medicine Journal*, v. 42, n. 11, p. 1268–1269, nov. 2012.

PASSIE, Torsten., et al. The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology*. v. 7, p. 357-364. Mai, 2002 30:1 (2015) 42–49.

ROSEMAN, L.; NUTT, D. J.; CARHART-HARRIS, R. L. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Frontiers in Pharmacology*, v. 8, n. 974, 17 jan. 2018.

ROSS, S. et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, v. 30, n. 12, p. 1165–1180, 30 nov. 2016.

THOMAS G, LUCAS P, CAPLER NR, TUPPER KW, MARTIN G. Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. Curr Drug Abuse Rev, 6(1):30-42. 2013.

TYLŠ, F.; PÁLENÍČEK, T.; HORÁČEK, J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. European Neuropsychopharmacology, v. 24, n. 3, p. 342–356, mar. 2014.

20/05/2022 Mathews Lujan Pereira

Data e assinatura do aluno(a)

20/05/2022 Tania Marcourakis

Data e assinatura do orientador(a)