

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

Psicoterapia assistida por psilocibina no tratamento da depressão

Gabriela Zorzi Marcello

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

Orientadora:

Profa. Dra. Tania Marcourakis

São Paulo

2022

AGRADECIMENTOS

É sempre uma jornada. A todas as pessoas que fizeram e fazem parte dela, que me permitiram construir e consolidar tudo que aprendi até aqui, as palavras nunca serão suficientes para agradecer.

Esse trabalho é uma celebração. A raiz dele é, antes de tudo, um modelo que visa o cuidado e a atenção e, se essa foi minha base para ver a partir desse ponto de vista, eu devo isso aos meus pais, Nilton e Samantha. Obrigada por me ensinarem a buscar cultivar o zelo pelas pessoas e, mais ainda, obrigada por me ensinarem a ir atrás do que ninguém pode tirar de mim – o conhecimento. Aqui eu deixo meu amor incondicional por vocês e pela Manu, minha irmã, que carrega muito de mim e me ensina tanto. Ainda, agradeço a todos que vieram antes, a todos os *Zorzis* e *Marcellos*, que facilitaram a construção do ser que sou. É lindo e é um orgulho ser parte de vocês!

Agradeço profundamente ao meu parceiro e companheiro de jornada, Vinicius, que dividiu comigo o peso de tantas mudanças ao longo desses anos juntos, que me acolheu e me sustentou até aqui. A minha força vem também de você, meu amor!

Às minhas amigas, irmãs, confidentes, terapeutas, Giulia, Estela e Natália, que, às vezes mesmo sem saber, fizeram com que a caminhada fosse mais leve e mais divertida. Obrigada por tanto!

Aos professores, em especial à Tania, que deu espaço e me ajudou a elaborar esse trabalho, aos mestres, colegas de graduação e de profissão, aos que passaram, aos que ficaram, aos tantos nomes que me marcaram e que me mostraram diversas saídas em um caminho tão cheio de curvas, eu agradeço profundamente a cada um, a cada experiência trocada, a cada aprendizado que me permitiram receber.

Também queria agradecer especialmente às medicinas da floresta e aos conhecimentos ancestrais, que tantas vezes são colocados de lado no mundo científico. Esse é o verdadeiro o início, as bases que sustentam o modelo que eu apresento brevemente aqui. É uma honra poder mostrar um pedacinho dessa sabedoria que está sendo estudada agora e que pode curar tanta dor. Junto a isso, eu agradeço pelas minhas próprias curas, que me permitiram ancorar esse trabalho e desfrutar do prazer de habitar esse corpo nesse espaço-tempo. É só alegria!

Lista de Abreviaturas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
PAP	<i>Psicoterapia assistida por psicodélicos</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>

RESUMO

A depressão é uma doença que acomete cerca de 3,4% da população mundial e para a qual, até hoje, existem diversas barreiras para que se possa alcançar a cura. Os tratamentos atuais baseiam-se em medicação antidepressiva, sendo de primeira escolha, na maior parte dos casos, a classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). No cenário de utilização da farmacoterapia com antidepressivos existem diversos desafios, como o alto índice de recidiva e persistência da doença, a dificuldade no ajuste da dose, na adaptação e na continuidade do uso da medicação pelo paciente, a indução de tolerância e a não-responsividade ao tratamento. A psilocibina é um alcaloide presente em alguns cogumelos, majoritariamente do gênero *Psilocybe*, sendo utilizada por diversas culturas em contextos de cura psicoemocional. Atualmente, estudos com psilocibina têm sido conduzidos para avaliar a eficácia e segurança dessa substância, trazendo a possibilidade de uma mudança de perspectiva no tratamento de doenças psiquiátricas, como os transtornos depressivos, bem como novas possibilidades de diferentes prognósticos. O objetivo desse trabalho foi fazer uma revisão narrativa sobre o modelo de psicoterapia assistida por psilocibina e sobre os estudos recentes que o utilizam no tratamento da depressão, avaliando a metodologia escolhida e comparando com resultados do tratamento farmacológico convencional. Foi feita pesquisa bibliográfica na base científica PubMed utilizando as palavras-chave: *psilocybin/psilocibina, depression/depressão, psychedelics/psicodélicos e assisted psychotherapy/psicoterapia assistida*, isoladas ou em combinação, utilizando os termos aditivos OR/OU e AND/E. Foram utilizados resultados de pesquisas com estudos *in vitro* e *in vivo*, estudos com voluntários humanos, artigos de revisão, artigos de perspectiva, protocolos terapêuticos e metanálises realizados no período entre 1990 e 2021. Também foram utilizadas referências disponíveis em livros-textos e em manuais terapêuticos. A psicoterapia assistida por psilocibina tem apresentado resultados positivos em relação a melhora clínica dos pacientes, com menos efeitos adversos e em tempo reduzido quando em comparação aos antidepressivos de primeira escolha. Apesar dos resultados positivos e da segurança já conhecida do ativo psilocibina, são necessários mais estudos clínicos, com maior número de participantes e maior tempo de acompanhamento para a avaliação aprofundada dos efeitos da psicoterapia assistida por psilocibina e a validação como tratamento efetivo para a depressão.

ABSTRACT

Depression is a disease that affects about 3.4% of the world's population and for which, to date, there are several barriers for achieving the cure. Current treatments are based on antidepressant medication, being the first choice, in most cases, the class of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). In the scenario of using pharmacotherapy with antidepressants, there are several challenges, such as the high rate of recurrence and persistence of the disease, the difficulty in adjusting the dose, in adapting and in the continuity by the patient of using the medication, the induction of tolerance and the non-responsiveness to treatment. Psilocybin is an alkaloid present in some mushrooms, mostly of the *Psilocybe* genus, which was and still is used by several cultures in contexts of psycho-emotional healing. Today, studies with psilocybin have been conducted to assess the efficacy and safety of this substance, bringing the possibility of changing the perspective in the treatment of psychiatric diseases, such as depressive disorders, as well as new possibilities for different prognoses. The objective of this work was to carry out a narrative review of the psilocybin-assisted psychotherapy model and recent studies that use it in the treatment of depression, evaluating the chosen methodology and comparing it with the results of conventional pharmacological treatment. A literature research was performed on *PubMed* scientific database using the keywords: psilocibina/psilocybin, depressão/depression, psicodélicos/psychedelics and psicoterapia assistida/assisted psychotherapy, alone or in combination, using the additive terms OR/OU and AND/E. Research results with *in vitro* and *in vivo* studies, studies with human volunteers, review articles, perspective articles, therapeutic protocols and meta-analyses carried out between 1990 and 2021 were also used. References available in textbooks and manuals were also used. Psilocybin-assisted psychotherapy has shown positive results regarding the clinical improvement of patients, with fewer adverse effects and in a reduced timeframe when compared to first-choice antidepressants. Despite the positive results and the already known safety of the active psilocybin, more clinical studies are needed, with a greater number of participants and longer follow-up time for a in-depth evaluation of the effects of psilocybin-assisted psychotherapy and the validation of it as an effective treatment for depression.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizado estudo qualitativo com elaboração de revisão narrativa da literatura existente a respeito do tema selecionado.

Foram selecionadas as referências disponíveis na base científica PubMed em Texto Completo (Full Text), com acesso habilitado pelo VPN da Universidade de São Paulo, utilizando como referência as palavras chave *psilocybin/psilocibina, depression/depressão, psychedelics/psicodélicos, assisted psychotherapy/psicoterapia assistida, 5-HT2A receptor/receptores 5-HT2A, 5-HT1A receptor/receptores 5-HT1A e serotonin/serotonina*, isoladas ou em combinação, com os termos aditivos OR/OU e AND/E. Também foram utilizadas referências disponíveis em livros-textos e em manuais terapêuticos.

Foram aceitos para compor a bibliografia deste trabalho estudos laboratoriais *in vitro* e *in vivo*, estudos clínicos, artigos de revisão, artigos de perspectiva, protocolos terapêuticos e metanálises. Somente foram aceitos estudos publicados nos idiomas inglês ou português.

Os estudos clínicos selecionados tiveram como referências de pesquisa na base PubMed as palavras “*psilocybin and depression*” utilizadas em conjunto, com adição dos filtros “*Clinical Trial*” e “*Randomized Controlled Trial*”. Foram incluídos estudos que realizaram ao menos uma sessão de psicoterapia assistida por psilocibina, sendo esses 13 dos 18 encontrados a partir da pesquisa. Dos 13 estudos considerados, 8 avaliaram resultados clínicos e sintomatológicos através de questionários e 5 realizaram avaliações por exames de imagem. Foi incluído ainda um estudo adicional com avaliação em voluntários sem depressão.

INTRODUÇÃO

Publicada em maio de 2013, a última versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), classifica os transtornos depressivos em transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo persistente (também chamado de distimia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado. A todos esses, apresentam-se

em comum os sintomas de “humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo”, sendo que “o que difere entre eles são os aspectos de duração, momento ou etiologia presumida” (DSM-V). O transtorno depressivo maior é o tipo mais recorrente de depressão. É caracterizado por “episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração (embora a maioria dos episódios dure um tempo consideravelmente maior) envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas” (DSM-V). Dessa forma, transtornos depressivos são classificados como doenças incapacitantes, uma vez que o indivíduo acometido apresenta grandes dificuldades no convívio social, na produtividade ou mesmo na realização de tarefas básicas, como se alimentar e dormir. Todos esses fatores geram uma série de consequências individuais, sociais, econômicas e políticas em torno da depressão.

Considerando o cenário mundial, a depressão apresentou uma incidência de 14,3% entre 2007 e 2017 e prevalência de, aproximadamente, 3,4% na população em 2017 (OMS, 2017)¹. No Brasil, cerca de 7,6% dos adultos são diagnosticados com depressão, sendo que 46,6% afirmaram terem recebido tratamento farmacológico nos últimos 12 meses no ano de 2013 (Pesquisa Nacional de Saúde, 2013)².

As medicações antidepressivas são compostas em sua maioria por fármacos que atuam nas vias serotoninérgicas³, modulando a ação e o metabolismo da serotonina, neurotransmissor monoaminérgico relacionado às emoções de prazer e bem-estar e, por consequência, intimamente ligada aos sintomas da depressão. Ainda que não haja consenso bem estabelecido sobre todos os mecanismos e causas que podem levar ao desenvolvimento da doença, indícios apontam para duas hipóteses gerais sobre sua fisiopatologia, sendo elas a ocorrência de baixa disponibilidade de serotonina para ser secretada pelas células e a deficiência na sinalização mediada pelos receptores serotoninérgicos.⁴ Por essa razão, os medicamentos antidepressivos atuam de forma a modular a ação desse neurotransmissor, seja aumentando sua concentração - como fazem os inibidores de monoaminoxidase, que diminuem a degradação da serotonina pela inibição dessa enzima, que a metaboliza - ou aumentando o tempo de permanência da serotonina na fenda sináptica - como atuam os tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina, que permitem que o neurotransmissor fique disponível por mais tempo.

Após começar o tratamento farmacológico, espera-se o início da melhora dos sintomas entre, aproximadamente, uma a três semanas. Essa expectativa é decorrente do fato de que antidepressivos tendem a levar esse tempo para atingir o estado de equilíbrio no organismo, que leva à resposta de fatores de transcrição e, por consequência, ao início da resposta terapêutica. Um importante fator de transcrição é CREB (*cyclic adenosine monophosphate (cAMP) response element binding protein*) que, ao ser ativado pelas vias de sinalização de receptores monoaminérgicos, promove a transcrição de genes do fator neurotrófico BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) (Figura 1)Figura 1. Esse fator é uma proteína fundamental para a proliferação e a manutenção da sobrevivência de neurônios, a qual é expressa em menores quantidades no hipocampo e córtex pré-frontal de indivíduos com depressão.^{5 6}

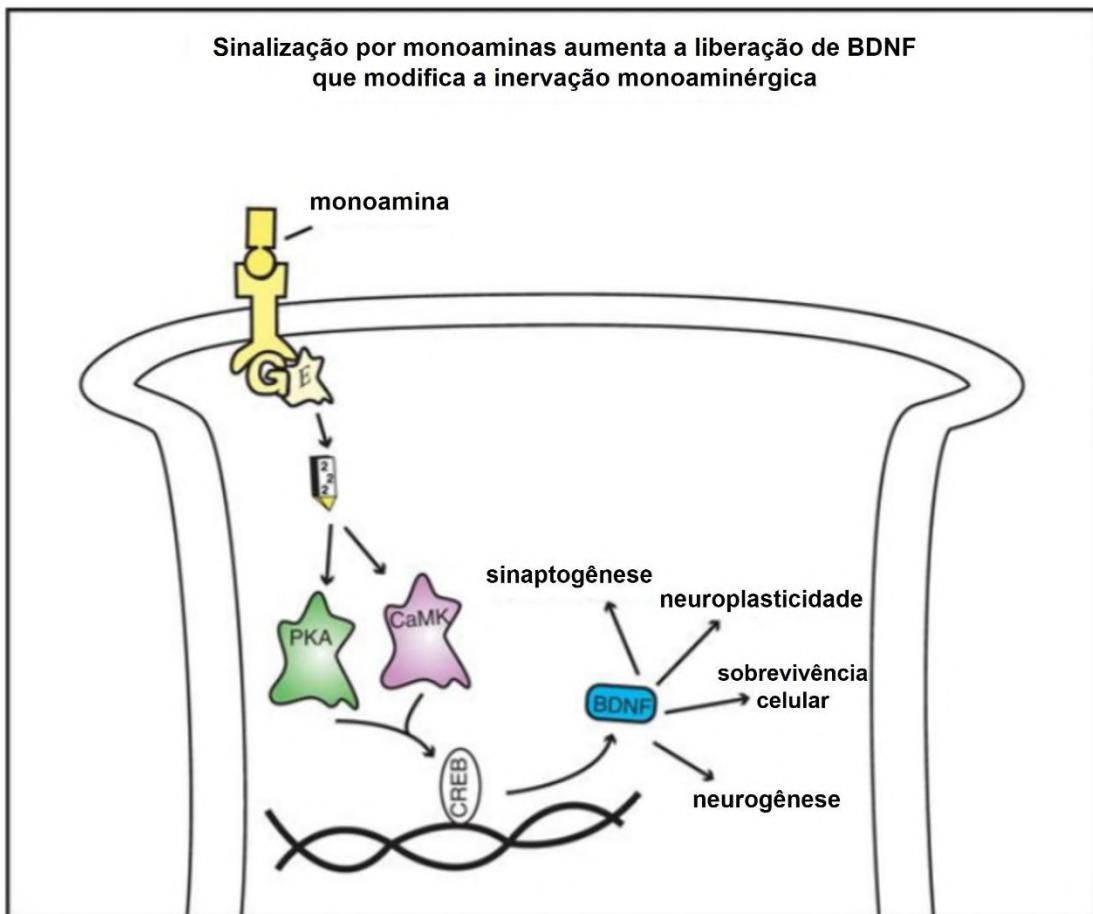


Figura 1. Via geral de sinalização através de monoaminas para a ativação de CREB e produção de BDNF⁷

Além disso, por ser uma doença multifatorial e da qual ainda não são conhecidos os mecanismos fisiopatológicos em totalidade, existe uma grande

dificuldade na escolha correta da dose e da subclasse terapêutica de antidepressivos dentre as diversas disponíveis⁸, sendo eles: tricíclicos, inibidores seletivos da recuperação de serotonina (ISRS), inibidores da recuperação de serotonina-norepinefrina (ISRSN), inibidores seletivos de recuperação de norepinefrina (ISRN), inibidores seletivos de recuperação de dopamina (ISRD), moduladores de receptores 5HT-2 e atípicos. Os ajustes são feitos pelo profissional responsável pelo acompanhamento do tratamento com base em tentativas, até que sejam observadas melhorias clínicas dos sintomas. Ainda, mesmo após a adequação, é comum que periodicamente haja a necessidade de substituição do medicamento, tanto em decorrência da não adaptação do paciente aos efeitos adversos⁹, inerentes a todas as classes de antidepressivos e que, muitas vezes, fazem com que o tratamento seja interrompido precocemente, quanto pelo reaparecimento dos sintomas, de maneira igual ou diferente da ocorrida previamente, desencadeado pelo surgimento de efeitos de tolerância. Por essas razões, a depressão é uma doença com alta taxa de recidiva sintomática, mesmo após o início do tratamento farmacológico, com a chance de reincidência aumentada a cada episódio¹⁰. Todo o processo de busca pela medicação correta e início de uma resposta efetiva pode levar de semanas a meses, prolongando o sofrimento e frustração do paciente até que se obtenha uma melhora. Além disso, é comum que o paciente desenvolva outras condições relacionadas e faça uso concomitante de fármacos como antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos, aumentando ainda mais a complexidade do quadro clínico e do perfil toxicológico do tratamento. A soma desses diversos fatores faz com que a depressão seja uma doença de difícil cura e apontam para a necessidade de novas opções terapêuticas.

Nesse cenário, a psicoterapia assistida por psilocibina é uma nova proposta de abordagem, com a administração supervisionada de doses terapêuticas de psilocibina e estruturada em um modelo que visa primariamente a atenção ao paciente. Como definido no *Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy of Depression*, esse é um “modo particular de uso de substância psicodélica em que os efeitos da droga, tanto biológicos, quanto psicológicos, têm um importante papel em facilitar a intervenção psicoterapêutica”¹¹.

ORIGEM E EFEITOS FARMACOLÓGICOS DA PSILOCIBINA

A relação entre seres humanos e meio ambiente durante a história permitiu a observação, exploração e experimentação de diversos elementos em prol da manutenção da vida, seja para alimentação ou para aproveitamento de propriedades farmacológicas. Assim, ao longo do tempo foram sendo consolidados conhecimentos de diferentes povos e culturas, com práticas de celebração, ritos de passagem e de cura que se valiam de recursos naturais.^{12 13} Povos pré-colombianos da mesoamérica faziam o uso de cogumelos do gênero *Psilocybe* em rituais sagrados como meio de se comunicar com o que era considerado divino, invocando experiências místicas.¹⁴ ¹⁵ Para os Aztecas, os cogumelos eram chamados de *Teonanacatl*, cujo significado é “Carne de Deus”. Hoje, os mesmos cogumelos são popularmente conhecidos como “cogumelos mágicos”. O encantamento acerca desses fungos pode ser atribuído aos efeitos causados pelas substâncias psilocibina e psilocina, alcaloides presentes nesses cogumelos, derivados da triptamina. Termos usuais encontrados na literatura e em evidências anedóticas para se referir aos efeitos sentidos após a administração dessas substâncias são “enteogênico”, que significa “o que gera divindade interior” ou, mais usualmente, “psicodélico”, neologismo cunhado pelo psiquiatra Humphry Osmond e pelo escritor Aldous Huxley¹⁶, que pode ser interpretado como “o que manifesta a mente” (do grego: *psychē* = mente/alma; *delos* = manifestar). As pesquisas recentes com psicodélicos apresentam resultados que há muito já eram experimentados por culturas ancestrais.

A psilocibina (o-fosforil-4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina) (Figura 2A) é um pró-fármaco, convertido em psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina) (Figura 2B) no trato gastrointestinal, que se liga com alta afinidade aos receptores de serotonina,¹⁷ majoritariamente do tipo 5HT_{2A}. Sendo assim, a psilocibina causa uma série de efeitos serotoninérgicos, tanto fisiológicos, como elevação da pressão sanguínea, alteração na frequência da respiração, excitação neuronal no córtex, aumento da plasticidade neural e neurogênese¹⁸ quanto subjetivos, como aumento da sensação de bem estar, do otimismo em relação a si mesmo e à vida e redução da ansiedade.¹⁹ Esses efeitos possibilitam uma melhora profunda em um curto espaço de tempo, considerando que, em grande parte dos casos, a depressão acompanha o indivíduo por toda a vida.

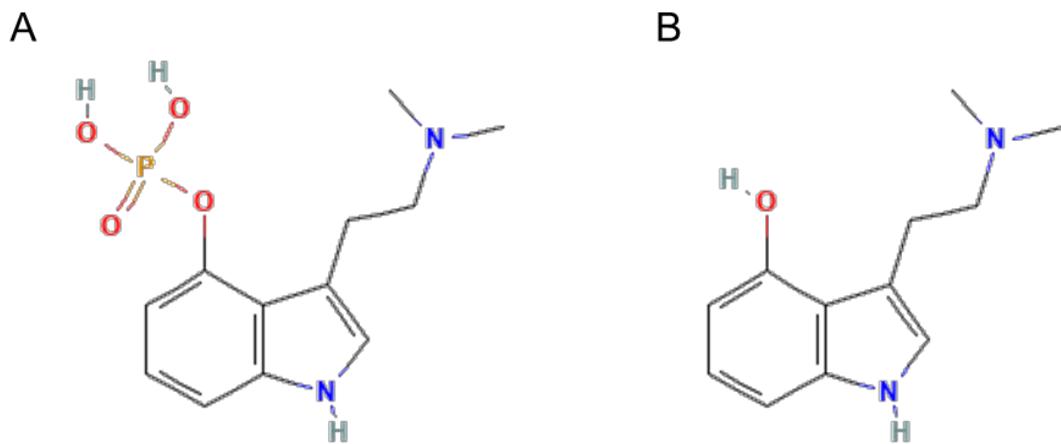


Figura 2. Estrutura molecular da psilocibina (A)²⁰ e da psilocina (B)²¹

São descritos na literatura pelo menos 14 tipos de receptores de serotonina, sendo que a maior parte da sinalização serotoninérgica acontece por duas vias principais, mediadas por receptores do tipo 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}.²²

Os receptores 5-HT_{1A} têm papel importante na regulação da expressão e da resposta da serotonina. No cérebro, estão presentes majoritariamente em regiões do sistema límbico. Atuam de duas formas: como autorreceptores inibitórios pré-sinápticos, apresentando função regulatória para a liberação de serotonina nos núcleos da Rafe, e também como receptores pós-sinápticos, atuando efetivamente em certas regiões cerebrais, como hipocampo e córtex pré-frontal, por meio da sinalização pelo agonismo da serotonina.^{17,23} São acoplados à proteína G_i e, portanto, quando ativados, induzem a hiperpolarização da membrana da célula hospedeira, mediada por efluxo de potássio (K⁺) e redução de AMPc, inibindo a geração de potenciais de ação.²⁴ Os agonistas de receptores 5HT_{1A} atuam principalmente nos autorreceptores pré-sinápticos, que são rapidamente dessensibilizados quando expostos à serotonina, como forma de prevenção à hiperestimulação, permitindo que a produção do neurotransmissor seja reestabelecida ou, pelo menos, aumentada.²⁵ Essa é também uma via altamente influenciada pelos ISRS, que atuam inibindo o transporte de serotonina da fenda sináptica de volta ao neurônio pré-sináptico, dessa forma aumentando a disponibilidade de serotonina que, com o tempo, inativa a autorregulação via ligação com os receptores 5-HT_{1A} pré-sinápticos, o que permite que o neurotransmissor continue a ser liberado e permaneça na fenda. Esse subtipo

de receptores está relacionado à indução de diferenciação celular de neurônios e à resposta passiva de tolerância ao estresse e à dor emocional.²²

Os receptores 5-HT_{2A} são acoplados à proteína G_q e estão presentes principalmente no córtex cerebral e, em menor escala, em áreas do sistema límbico, como tálamo, amígdala e hipocampo (áreas ligadas ao processamento sensorial e emocional, à cognição e à memória) e em núcleos da Rafe.^{13 22} São receptores excitatórios, expressos majoritariamente em neurônios piramidais. A sinalização mediada pelos receptores 5-HT_{2A} gera liberação de Ca²⁺ no citosol e ativação da proteína quinase C (PKC), causando despolarização da membrana e estimulando a atividade metabólica e proliferação celular da célula hospedeira via ativação de fatores de transcrição.^{13 22} Dessa forma, a sinalização 5-HT_{2A} é altamente regulada por fatores ambientais; em situações adversas ou desafiadoras, há o aumento da expressão desse tipo de receptor, aumentando a sinalização 5-HT por essa via, o que permite aumentar a flexibilidade neurológica através da maior comunicação entre as células do sistema nervoso, integrando-as. Assim, a sinalização via 5-HT_{2A} está ligada à resolução de conflitos, ao encontro de soluções e à liberação de emoções.²⁶ A Figura 3 apresenta as vias principais de atuação dos ISRS e dos psicodélicos.



Figura 3. Vias de atuação dos ISRS (acima, em azul) e dos psicodélicos (abaixo, em vermelho)²⁶.

Uma vez que a serotonina medeia respostas sensoriais e emocionais, o estado de depressão afeta diretamente as vias de sinalização referentes a esses processos. Os antidepressivos disponíveis que modulam a atividade da serotonina atuam de

forma inespecífica, ligando-se aos diversos subtipos de receptores 5-HT e aos receptores de outras moléculas, como os muscarínicos, histamínicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos. Em decorrência disso, uma longa lista de efeitos adversos podem ser ocasionados e são reportados com alta frequência. A psilocibina, em contraponto, possui alta afinidade pelos receptores 5HT_{2A}, sendo um agonista direto, exacerbando os efeitos por eles mediados. Essa diferença de afinidade pelos tipos de receptores explica, em partes, os efeitos causados após a administração de psilocibina que não são encontrados no uso de antidepressivos comuns, como a alta atividade visual, relacionada ao estímulo do córtex pré-frontal, e o acesso a emoções e memórias, ligadas à expressão de receptores no sistema límbico.

O sistema límbico é também relacionado aos processos cognitivos.²⁷ Sabe-se que há perda significativa de volume e densidade celular nas regiões límbicas – majoritariamente no hipocampo – e no córtex pré-frontal em indivíduos com depressão.^{28 29 30} O hipocampo é uma região fundamental para a formação de novos neurônios, que ocorre no giro denteadoo, e para o aumento de conexões entre os dendritos neuronais. Uma das causas responsáveis pela redução de células nessa região é a diminuição de BDNF, ocasionada pela redução da ativação de fatores de transcrição dessa proteína em indivíduos com depressão, limitando a neurogênese e a sobrevivência celular no hipocampo. Ainda, há a hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)³¹, responsável pela resposta ao estresse. Neurônios do hipotálamo secretam fator de liberação de corticotrofina (*corticotrophin releasing factor*, CRF), que estimula a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (*adrenocorticotropic hormon*, ACTH) na glândula pituitária. Nas glândulas adrenais, o ACTH estimula a produção e liberação de cortisol, que modula a atividade metabólica para a tolerância ao estresse. No cérebro, a produção de cortisol nas adrenais é regulada por *feedback* negativo pela ligação aos receptores mineralocorticoides (MR) e glicocorticoides (GR). A exacerbação dos efeitos do cortisol e a falta de inibição via *feedback* negativo decorrentes da depressão devido a dessensibilização de MR e GR, além da perda latente de densidade e volume celular também causados pela doença, geram um estado fisiológico de estresse constante que não consegue ser compensado⁷. Com isso, há o aumento de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina (IL)-1b, IL-6 e o fator de necrose tumoral- α (TNF α) que também reduzem a neurogênese e aumentam a apoptose celular no hipocampo.³²

³³ Assim, tanto a psilocibina, quanto medicamentos antidepressivos, podem

apresentar melhora em quadros em que há perda de capacidades cognitivas em pacientes com depressão,³⁴ uma vez que estimulam a atividade celular por meio da excitação neuronal nessas regiões, aumentando a quantidade e a diversificação das sinapses interneuronais e com outros tipos de células do sistema nervoso. Isso facilita a comunicação entre grupos celulares, ativando novas rotas de transmissão de sinais, melhorando a consolidação de memórias e aumentando a flexibilidade do processo cognitivo e a criatividade.³⁵

De forma geral, ainda não há uma compreensão absoluta de todos os mecanismos de ação da psilocibina, uma vez que sua atuação se dá em vias de comunicação que interligam diversas partes do cérebro. O que se sabe é que a alta afinidade da psilocibina por receptores 5-HT_{2A} permite a imersão em um estado não ordinário de consciência, efeito que pode ser explicado pela atenuação da atividade da *Default Mode Network* (DMN). A DMN é uma rede de comunicação neuronal relacionada aos processos autorreferenciais, como memórias autobiográficas, crenças, imaginação ou concepção de perspectivas em relação a si e aos outros, ativa principalmente quando a atenção não está voltada à execução de outras tarefas.³⁶ Indivíduos com depressão apresentam maior atividade da DMN, assim obtendo maior intensidade e frequência de pensamentos ruminativos, comuns na sintomatologia da doença.³⁷ Adaptativamente, a função da DMN é dada pela utilização de experiências vividas como aprendizado para realizar planejamentos para o futuro e como forma de aprimorar o julgamento interno, reavaliar ações e tomadas de decisões. É um meio de integração entre regiões do cérebro pertencentes a diferentes sistemas, que atuam de forma sincronizada. A DMN é a rede cerebral responsável por processos neurológicos, conhecido como ego³⁸ na psicologia analítica. Portanto, a diminuição da sua atividade é relatada na literatura como o fenômeno denominado de dissolução do ego, que é caracterizado por alterações na percepção do espaço e do tempo, sentimento de unidade com os outros e com o universo, e sensação de transcendência³⁹. Um estudo realizado por Carhart-Harris et al. (2012) analisou imagens de ressonância magnética funcional (*fMRI*) que mostram diminuição da atividade e da conectividade de regiões ligadas à DMN em indivíduos após a administração de psilocibina.⁴⁰ Quando essas vias são temporariamente silenciadas pela ação de um psicodélico clássico (agonista 5-HT_{2A}), os processos autorreferenciais são atenuados, de forma a romper com pensamentos circulares, permitindo a emergência de um estado ampliado de consciência.

TOXICOLOGIA

A história dos psicodélicos ficou marcada por dois momentos expressivos: a popularização entre os jovens, após a síntese e descoberta dos efeitos do LSD pelo químico Albert Hoffman na década de 40,⁴¹ principalmente atrelados ao movimento *New Age* nos anos 60 e a proibição consequente em decorrência da guerra às drogas.²⁵ Em razão disso, os psicodélicos passaram a ser vistos socialmente como drogas altamente perigosas, comumente chamados de psicotomiméticos, ou seja, substâncias que mimetizam a psicose.⁴² Contudo, ao contrário da crença popular que foi estabelecida, os psicodélicos são drogas fisiologicamente seguras. É reportado na literatura o valor de LD50 (dose mínima necessária para matar 50% dos indivíduos de uma população) de 280 a 285 mg/Kg para a psilocibina em estudos com ratos, sendo que a dose terapêutica é por volta de 0,25 a 10 mg/Kg, demonstrando que a substância apresenta alto índice terapêutico (dose terapêutica e dose letal muito distantes). Os efeitos da psilocibina são iniciados por volta de 30 minutos após a ingestão oral da substância, com pico plasmático atingido entre 80 e 105 minutos,⁴³ sendo os efeitos subjetivos eliminados após até oito horas. O tempo de meia vida da psilocibina é por volta de 2,5 horas⁴³ e não há evidências de metabólitos tóxicos conhecidos. Os efeitos adversos mais relatados durante a experiência psicodélica são tontura, tremores, náusea, fraqueza, sonolência e visão borrada. Pode haver aumento da frequência cardíaca e da pressão sanguínea,⁴⁴ mas essas são alterações que ocorrem de forma discreta, mesmo com a administração de doses elevadas. Ainda, a psilocibina não apresenta síndrome de abstinência após o uso, não havendo potencial de indução de adição.^{13 45} Sendo assim, a psilocibina possui um perfil toxicológico muito seguro, tanto em relação aos antidepressivos usuais, como em relação a outras drogas de abuso.

Uma pesquisa feita por Nutt et al. (2010)⁴⁶ avaliou, com base em análise de decisão por multicritérios, a periculosidade de diversas substâncias em relação a parâmetros de danos para o usuário e danos a outras pessoas. A psilocibina, representada na pesquisa pelos “cogumelos mágicos”, obteve 6 pontos em uma escala variando de 0 a 100, atingindo a menor pontuação dentre todas as drogas analisadas, enquanto o álcool apresentou uma pontuação de 72, seguido por heroína (55 pontos) e crack (54 pontos). Os resultados estão apresentados na Figura 4.

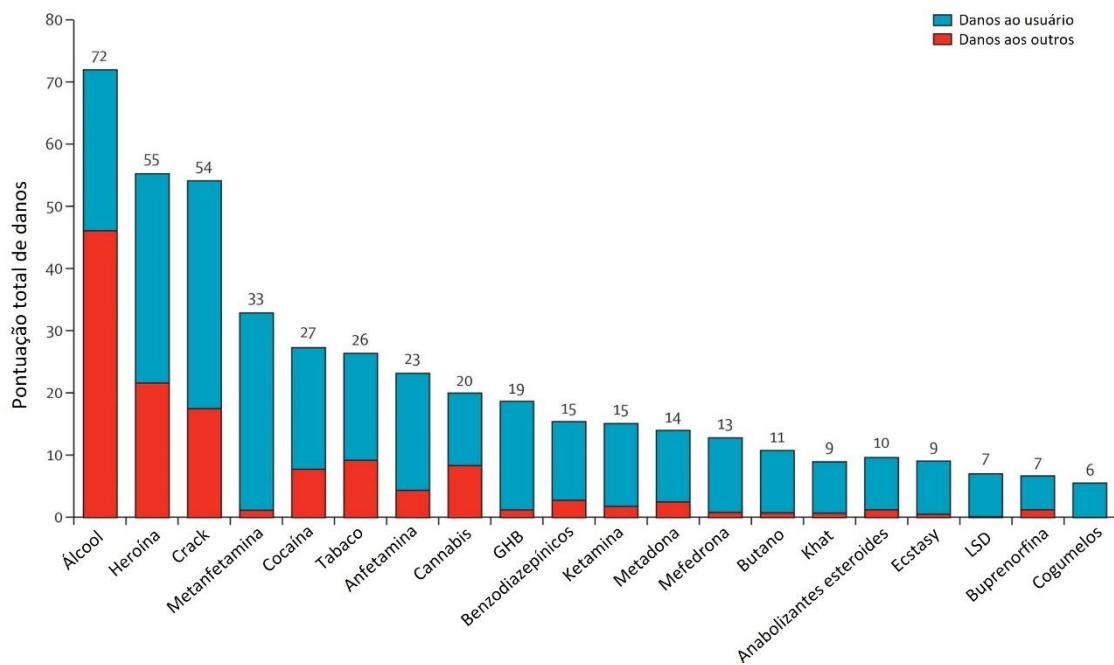


Figura 4. Escala de danos causados ao usuário e a outras pessoas por diversas substâncias⁴⁶.

PROTOCOLOS DE PSICOTERAPIA ASSISTIDA POR PSICODÉLICOS

Apesar do perfil toxicológico seguro, no âmbito psicológico a psilocibina pode desencadear processos dos quais emergem experiências desafiadoras, como o afloramento de lembranças vívidas de traumas e memórias dolorosas. Por isso, a terapia com psilocibina é baseada não apenas na administração da substância, mas também é fundamentalmente sustentada pela presença dos terapeutas nas sessões.

Os protocolos e recomendações mais avançados para psicoterapia assistida por psicodélicos disponíveis hoje^{11 47} propõem acompanhamento que pode ser dividido em três partes: a preparação, a sessão com a substância e a integração. Previamente, é fundamental que haja triagem dos pacientes. Até o presente momento, como o modelo ainda se encontra em estágio de pesquisa clínica, são feitas recomendações em relação à restrição de indivíduos com certas condições de saúde. Recomenda-se que pessoas com sintomas psicóticos (por exemplo, com histórico familiar ou diagnóstico de esquizofrenia), problemas cardiológicos graves e gestantes não sejam aplicáveis para o tratamento com psicodélicos. Mais pesquisas são necessárias para avaliar os possíveis riscos e benefícios para esses grupos. É importante também que haja a anamnese do histórico de saúde do paciente e que

este seja monitorado quanto ao uso de outros medicamentos e substâncias, principalmente para indivíduos que fazem o uso de antidepressivos, uma vez que existe o risco de ocorrência de interação medicamentosa, que pode desencadear síndrome serotoninérgica.

Após a triagem, é feita uma sessão de preparação, na qual há diálogo entre paciente e terapeutas sobre aspectos da vida do paciente. É importante que o terapeuta conheça as particularidades da história do indivíduo que passará pelas sessões com o psicodélico. Durante a preparação, o paciente é conscientizado sobre os possíveis desdobramentos que podem ocorrer durante a sessão com a substância, sendo instruído sobre a dinâmica da psicoterapia assistida por psicodélicos (PAP). Também durante a preparação, é fundamental o desenvolvimento da aliança entre terapeutas e paciente, estabelecendo uma relação de confiança para as sessões em que a psilocibina será introduzida. Nesse cenário, é relevante que os terapeutas possuam habilidades técnicas e experiência em relação a estados não ordinários de consciência, transmitindo segurança a quem está recebendo o tratamento, visto que esse é um momento de alta vulnerabilidade emocional.

A relação entre paciente e terapeuta faz parte do que é chamado de *setting*, sendo esse o ambiente físico e o contexto subjetivo estabelecidos para que a experiência psicodélica possa ser vivenciada de forma segura, potencializando respostas positivas ao tratamento. O *setting* da PAP é fundamentalmente composto por alguns elementos. É necessário que o ambiente seja tranquilo e seguro, de forma que não haja interrupção de pessoas que estão fora do contexto da sessão e que contemple banheiro acessível e assentos confortáveis, de preferência que permitam ao paciente ficar em posição reclinada, como sofás ou camas. A decoração deve ser calma e aconchegante, sendo que elementos como flores e artes podem ser utilizados e são desejáveis. A iluminação deve ser amena e é recomendado que seja oferecido ao paciente venda ou máscara para cobrir os olhos, de modo a facilitar a introspecção. Outro elemento fundamental do *setting* é a música, que deve atender a critérios de seleção. As músicas são utilizadas para sustentar, amplificar ou diminuir as sensações e os processos psicoemocionais desencadeados pela psilocibina. Preferencialmente, as músicas escolhidas são instrumentais, com características evocativas e com transições suaves, de modo a não haver interrupção abrupta causando uma quebra repentina no fluxo de emoções e pensamentos. A preparação da *playlist* deve ser feita pelos terapeutas previamente. É importante notar que todos os detalhes em relação

ao *setting* são muito relevantes, uma vez que o contexto externo tem forte influência sobre o processo terapêutico e adversidades podem atrapalhar a confiança e a entrega do paciente. Uma vez que a substância coloca o indivíduo em situação de vulnerabilidade emocional, é fundamental que o ambiente seja estruturado de forma acolhedora para que os processos possam emergir e serem dissolvidos.

Outro conceito importante dentro da PAP é o que é chamado de *set* e está relacionado ao estado mental do paciente. Dentro da experiência psicodélica, as crenças pessoais, motivações, desejos e questões interiores atuam como direcionadores do percurso psicológico desencadeado pela substância, influenciando no resultado. Resolução de conflitos pessoais e *insights* emergem em maior ou menor escala dependendo da abertura psicoemocional do paciente. Assim, é importante na PAP que o indivíduo se permita se render à experiência, vivenciando emoções, muitas vezes dolorosas, como parte do mecanismo que possibilita desfechos favoráveis na remissão da depressão.

Nas sessões em que há a administração de psilocibina, que podem durar de 6 a 8 horas, o paciente fica na presença de dois terapeutas, preferencialmente um homem e uma mulher, que facilitam a experiência. A substância psicodélica atua como um catalisador, de forma a mediar a resolução de problemas e questões internas, permitindo o acesso a sentimentos e memórias profundos que normalmente, em um estado ordinário de consciência, não conseguiram ser acessados. Por esse motivo, é de grande relevância ressaltar que o protocolo contempla não somente a farmacoterapia com a administração da psilocibina, mas também a psicoterapia em si, sendo essa tão importante quanto a substância. Diferentes técnicas e abordagens psicoterapêuticas têm sido aplicadas no contexto da PAP, sempre visando a abertura e o apoio a quaisquer desdobramentos psicológicos que possam surgir no decorrer da sessão. Ainda, para a segurança do paciente, deve ser feita periodicamente a monitorização de sinais vitais, como aferição da frequência cardíaca, temperatura corporal e pressão arterial, uma vez que a psilocibina pode alterar ligeiramente esses parâmetros.

RESULTADOS DE PESQUISAS CLÍNICAS

No estudo aberto inicial realizado por Carhart-Harris et al. (2016)⁴⁸, 12 pacientes com transtorno depressivo, sendo 9 com depressão grave ou muito grave e

3 com depressão moderada, foram submetidos a duas sessões de psicoterapia assistida por psilocibina. Na primeira sessão, foi administrada uma dose de 10 mg de psilocibina (dose baixa) e, na sessão seguinte após uma semana, foram administrados 25 mg do fármaco (dose terapêutica). Os pacientes foram avaliados previamente de acordo com as escalas *Quick Inventory of Depressive Symptoms* (QIDS), *Beck Depression Inventory* (BDI), *Hamilton Depression Rating scale* (HAMD-D) e *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-T). Oito dos doze participantes do estudo (67%) apresentaram remissão completa da depressão após uma semana da última sessão, dos quais sete (58%) continuaram em remissão de acordo com a avaliação realizada após três meses. Apesar das limitações em questão de número de participantes, duração e classificação aberta, o estudo inicial mostra resultados positivos com relação ao uso da substância no contexto de psicoterapia, com melhorias significativas em um curto espaço de tempo e baixa incidência de efeitos adversos, desfecho diferente do obtido com o uso de antidepressivos convencionais. Foi realizada também avaliação dos sintomas nos pacientes após seis meses⁴⁹, e os resultados foram favoráveis quanto a remissão dos sintomas ainda após esse período.

Os estudos de Griffiths et al. (2016)⁵⁰ e Ross et al. (2016)⁵¹, mostraram a redução de sintomas de depressão e ansiedade em pacientes diagnosticados com câncer em estágio avançado. O primeiro estudo foi realizado com 51 participantes diagnosticados com câncer de alta letalidade que vieram a apresentar quadros de ansiedade e/ou depressão, de acordo com o DSM-IV. O delineamento do estudo foi feito em modelo duplo-cego randomizado, abrangendo duas sessões de psicoterapia assistida por psilocibina. Os participantes foram divididos em dois grupos, sendo que o primeiro (*Low-Dose-1st*) recebeu uma dose baixa, de 1 ou 3 mg/70 kg, de psilocibina na primeira sessão (planejada como “placebo”) e uma dose alta, de 22 ou 30 mg/70 kg de psilocibina na segunda sessão (dose terapêutica), enquanto o segundo grupo (*High-Dose-1st*) recebeu o oposto, com dose alta na primeira sessão e baixa na sessão seguinte. As sessões foram separadas por uma diferença de tempo de, aproximadamente, cinco semanas. Avaliações de humor, atitudes, disposição e comportamento foram realizadas utilizando 17 escalas diferentes no início do estudo (*Baseline assessment*), cinco semanas depois de cada sessão e após seis meses da última sessão. O estudo apresentou resultados positivos, sendo relatada diminuição do humor deprimido e da ansiedade, tanto pela avaliação clínica, quanto por auto-avaliação, após a sessão de dosagem alta de psilocibina. Após seis meses,

aproximadamente 80% dos participantes continuaram apresentando melhora no quadro. Os participantes da pesquisa relataram aumento da qualidade de vida, do significado em viver e do otimismo, além de melhorias em atitudes relacionadas a si e à vida, no humor, em relacionamentos e na espiritualidade. A Figura 4 apresenta os resultados das duas escalas escolhidas como principais para avaliação de resultados terapêuticos, sendo elas *GRID-HAMD-D-17* para avaliação da depressão e *HAM-A* para avaliação da ansiedade. Ambas as avaliações são relatadas pelo terapeuta. Foram considerados resultados clinicamente significativos (*Clinically Significant Response*) aqueles com redução nas medidas das escalas escolhidas maior ou igual a 50% em relação ao início do estudo. Ainda, foi considerada como remissão dos sintomas quando houve, além de resultados clinicamente significativos, pontuação menor ou igual a 7 nas duas escalas principais.

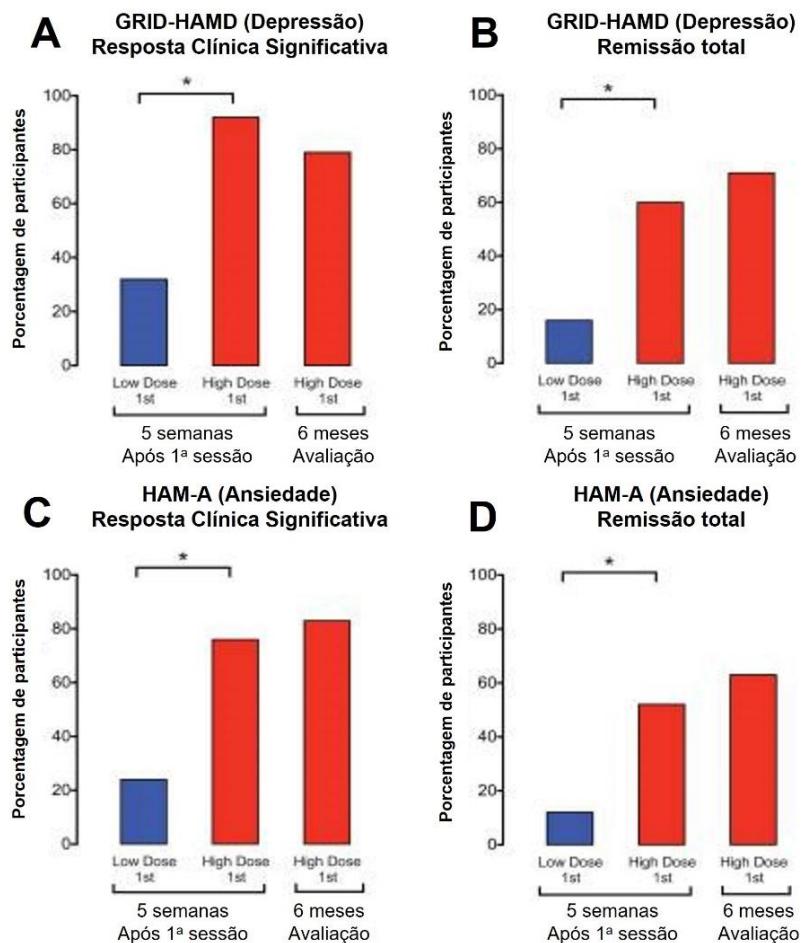


Figura 5. Resultados obtidos com avaliação nas escalas *GRID-HAMD-D-17* e *HAM-A*. Todos os gráficos relacionam a porcentagem de participantes do estudo e o grupo em que foi feito a avaliação (*Low Dose 1st*, em azul, ou *High Dose 1st*, em vermelho), sendo que as duas primeiras barras indicam resultado da avaliação após a primeira sessão com psilocibina e a terceira barra indica a avaliação após seis meses. O gráfico A mostra a porcentagem de participantes com resultados clinicamente

significativos para depressão. O gráfico B mostra a porcentagem de participantes com remissão dos sintomas de depressão. O gráfico C mostra a porcentagem de participantes com resultados clinicamente significativos para ansiedade. O gráfico D mostra a porcentagem de participantes com remissão dos sintomas de ansiedade.⁴⁹

É importante notar que, além dos resultados positivos, há uma diferença considerável entre os resultados dos grupos *Low Dose 1st* e *High Dose 1st* após a primeira sessão com psilocibina, sendo que o grupo de dose alta apresentou maior incidência de melhora clínica, indicando que a substância apresenta efeitos farmacológicos e psicológicos além do observado no grupo de dose baixa, tido como placebo.

Carhart-Harris et al (2021)⁵² compararam as diferenças na redução dos sintomas de depressão após o uso de escitalopram e psilocibina em um grupo de 59 pessoas. Dos participantes, 30 foram designados para o grupo psilocibina e 29 para o grupo escitalopram. O grupo psilocibina recebeu 25 mg de psilocibina em duas sessões de psicoterapia assistida, separadas por um período de 3 semanas, e doses diárias de placebo por 6 semanas, enquanto o grupo escitalopram recebeu 1 mg de psilocibina em duas sessões, separadas por um intervalo de 3 semanas, e doses diárias de escitalopram por 6 semanas. O estudo utilizou como métrica de resultado primário a escala *16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report (QIDS-SR-16)*, na qual a pontuação varia entre 0 e 27, sendo que quanto maior a pontuação, maior o grau da depressão. O estudo não apresentou diferenças significativas entre os fármacos em avaliação após seis semanas, com uma redução média de 8 pontos na escala *QIDS-SR-16* para a psilocibina e 6 pontos para o escitalopram. Contudo, o estudo avaliou resultados secundários em outras 16 escalas, incluindo a *QIDS-SR-16 response*, que indica uma resposta de redução maior que 50% na pontuação da escala *QIDS-SR-16* e a *QIDS-SR-16 remission*, que indica uma resposta com pontuação menor ou igual a 5 na escala *QIDS-SR-16*, sendo essa considerada clinicamente como remissão. Em todas as escalas utilizadas como resultados secundários, a psilocibina apresentou desempenho significativamente melhor na redução dos sintomas da depressão. Em torno de 70% dos participantes do grupo psilocibina e 48% do grupo escitalopram atenderam ao critério *QIDS-SR-16 response*, sendo que 57% do grupo psilocibina e 28% do grupo escitalopram atenderam ao *QIDS-SR-16 remission* - ou seja, mais da metade dos participantes do grupo psilocibina apresentaram remissão após 6 semanas de estudo. Além disso, o

estudo traz algumas limitações, como a falta de um grupo controle (placebo) e a curta duração, principalmente para avaliação do escitalopram, que demanda um tempo de resposta maior.

Outros estudos^{53 54 55} que avaliaram a eficácia do tratamento com psicoterapia assistida por psilocibina também apresentaram resultados favoráveis quanto à redução dos sintomas da depressão, ainda que todos elicitem a necessidade de mais estudos na área. Nenhum dos estudos encontrados apresentou resultados não significativos ou obtive resultados contrários a uma média geral de melhora clínica dos participantes.

Três estudos conduzidos para o mesmo grupo de 19 pacientes por Carhart-Harris et. al (2017)⁵⁶, Roseman et al. (2018)⁵⁷ e Mertens et al. (2020)⁵⁸ avaliaram, através de ressonância magnética funcional (*fMRI*), o processamento emocional e a responsividade de circuitos cerebrais à visualização de rostos expressando emoções uma semana antes e um dia após duas sessões de psicoterapia assistida por psilocibina. Os estudos de Roseman e Mertens demonstraram, respectivamente, aumento da responsividade da amígdala aos estímulos aplicados, indicando que a terapia permite que o paciente possa processar emoções, mesmo que negativas, e redução da conectividade entre o córtex pré-frontal e a amígdala, associada à redução de pensamentos ruminativos. Os estudos sugerem que o tratamento de psicoterapia assistida por psilocibina tem potencial para permitir que os pacientes com depressão possam se reconectar com as próprias emoções.

Griffths et al. (2006)⁵⁹ avaliaram a significância da experiência com psilocibina em 36 voluntários sem experiência psicodélica prévia. Foi administrada uma dose oral de 30 mg/70 Kg em uma das três sessões das quais os voluntários participaram, sendo que nas outras duas foram administrados 40 mg/70 Kg de metilfenidato para o mascaramento do estudo. Os resultados entre efeitos relatados para as experiências com metilfenidato e psilocibina foram consideravelmente diferentes, avaliados de acordo com a pontuação no questionário *Pahnke-Richards Mystical Experience Questionnaire*, apresentados na Figura 5. Após 14 meses, 58% dos participantes relataram que a experiência esteve entre as cinco mais importantes na vida pessoal e 67% relataram que a experiência esteve entre as cinco experiências espirituais mais significativas. Os participantes também relataram mudanças positivas em atitudes, comportamento, humor, altruísmo e satisfação em relação à vida. Os resultados, indicados na Figura 5, apontaram uma média geral de 33% da pontuação máxima

para os participantes do grupo que recebeu metilfenidato na primeira sessão (ainda sem ter recebido psilocibina) e 76% da pontuação máxima após a sessão com psilocibina, com 75% da pontuação máxima atingida em avaliação após 14 meses.

Tabela 1 Avaliação dos voluntários no questionário Pahnke-Richards Mystical Experience Questionnaire do State of Consciousness Questionnaire preenchido ao final das sessões com metilfenidato e psilocibina e também retrospectivamente para psilocibina no acompanhamento após 14 meses^a.

Descrição da escala	Metilfenidato (após a sessão) ^b (N = 36)	Psilocibina (após a sessão) (N = 36)	Psilocibina (14 meses) (N = 36)
Unidade interna	0.26 (0.04)	0.73 (0.05)*	0.71 (0.05)*
Unidade externa	0.22 (0.04)	0.64 (0.05)*	0.67 (0.05)*
Sacralidade	0.38 (0.04)	0.80 (0.04)*	0.78 (0.04)*
Conhecimento intuitivo	0.32 (0.05)	0.74 (0.05)*	0.73 (0.04)*
Transcendência de tempo e espaço	0.27 (0.04)	0.75 (0.04)*	0.75 (0.04)*
Humor profundamente positivo	0.39 (0.04)	0.75 (0.04)*	0.70 (0.05)*
Inefabilidade e paradoxalidade	0.33 (0.04)	0.80 (0.04)*	0.78 (0.05)*
Pontuação total média	0.33 (0.04)	0.76 (0.04)*	0.75 (0.04)*

^a Os dados foram pontuações médias com 1 EPM (erro padrão da média) mostrado em parênteses; os dados foram expressos como uma proporção da maior pontuação possível.

^b Para os seis participantes que receberam metilfenidato em duas sessões, os dados foram da primeira sessão

* Diferença significativa da condição após metilfenidato ($P < 0.05$); não houveram diferenças significativas entre as condições após sessão de psilocibina e acompanhamento após 14 meses.

Figura 6. Comparação entre resultados obtidos após a sessão de psicoterapia assistida no grupo metilfenidato (primeira coluna), psilocibina (segunda coluna) e após 14 meses do grupo psilocibina (terceira coluna). A escala avaliou parâmetros de unidade interna, unidade externa, sacralidade, conhecimento intuitivo, transcendência de tempo e espaço, humor profundamente positivo, inefabilidade e paradoxalidade e a média das pontuações.⁵¹

CONCLUSÃO

Frente ao cenário atual, a depressão é notavelmente uma emergência de saúde pública. Considerando todos os pontos abordados, é possível concluir que as pesquisas atuais com psilocibina apontam para uma mudança no futuro dos tratamentos para depressão. De modo geral, os estudos com psilocibina apresentam relatos de melhora significativa em condições associadas à depressão, principalmente em relação a satisfação e bem-estar pessoais.

Os resultados cada vez mais promissores indicam a efetividade e segurança do uso da substância no contexto terapêutico, com efeitos positivos a curto e longo prazo para uma doença para a qual a cura parece ser uma realidade distante quando colocada frente às abordagens atuais. Além da segurança farmacológica, o modelo contempla não somente o tratamento dos sintomas, mas o olhar ao paciente sob uma visão holística, tratando todo o contexto que leva à depressão, com toda a fenomenologia acerca da condição. A depressão não é apenas resultado de um

desequilíbrio químico, mas, sim, decorrente de uma sequência de fatores neurológicos, genéticos, ambientais, sociais, emocionais, psicológicos e espirituais.

As particularidades farmacológicas do efeito agudo da psilocibina atuam na fronteira entre a bioquímica do cérebro e a psicologia. De forma geral, os efeitos desencadeados pelo forte agonismo 5-HT_{2A} possibilitam novas interações entre células e a promoção de fatores de resposta que ajudam a reestabelecer um bom funcionamento neurológico. O estado desencadeado pela substância permite a dissolução de barreiras emocionais e do mecanismo psicológico da depressão. O ambiente psicoterapêutico proporciona um lugar seguro para que tudo seja vivenciado sem medo e com o suporte necessário. A experiência psicodélica permite a imersão, a integração permite a consolidação desse aprendizado. Por fim, a psilocibina funciona como um agente catalisador de estados não ordinários de consciência que, se usados cuidadosamente, possibilitam mudanças profundas.

REFERÊNCIAS

-
- ¹ THE LANCET. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. Vol. 392, p. 1789-1858, Nov 2018.
- ² IBGE. PNS 2013: IBGE widely portrays health of Brazilian adults. Dez 2014.
- ³ MORENO, R. A., MORENO, D. H., SOARES, M. B. D. M.. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Brazilian Journal of Psychiatry*. Vol 21. 24-40 p. Mai 1999.
- ⁴ AZMITIA, E. C. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain research bulletin*. Vol 56.5: 413-424 p. Nov 2001.
- ⁵ BREUILLAUD L. et al. Deletion of CREB-regulated transcription coactivator 1 induces pathological aggression, depression-related behaviors, and neuroplasticity genes dysregulation in mice. *Biological Psychiatry*. Vol. 72: 528-536 p. Out 2012.
- ⁶ NI S. et al. AAV-mediated overexpression of CRTC1 in the hippocampal dentate gyrus ameliorates lipopolysaccharide-induced depression-like behavior in mice. *Journal of Neurochemistry*. Vol 149 (1):111-125 p. Abr 2019
- ⁷ STAHL, S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4^a edição. Cambridge University Press, 2013.
- ⁸ CPRIANI, A. et al. "Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis." *The lancet* 373.9665, 746-758 p. Fev 2009.

-
- ⁹ PREDICTABLE, S. E. A. U., LAURENCIC G., MALONE D. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clinical Journal of Medicine*. Vol 73.4: 351 p. Abr 2006.
- ¹⁰ MALHI, G. S. Depression. *The lancet* 10161, 2299-2312 p. Nov 2018.
- ¹¹ SLOSHOWER, J., GUSS, J., KRAUSE, R.. *The Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy of Depression: Using Acceptance and Commitment Therapy as a Therapeutic Frame*. 2020.
- ¹² JOHNSON M, RICHARDS W, GRIFFITHS R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*. Vol 22 (6):603-620 p. 2008.
- ¹³ NICHOLS, D. E.. Psychedelics. *Pharmacological reviews*, Vol 68(2): 264-355 p. 2016.
- ¹⁴ CAROD-ARTAL, F. J.. Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurología (English Edition)*, Vol 30(1): 42-49 p. Jan 2015.
- ¹⁵ WINKELMAN, M.. Introduction: Evidence for entheogen use in prehistory and world religions. *Journal of Psychedelic Studies*. Vol 3(2): 43-62 p. Set 2019.
- ¹⁶ BISBEE, C., et al.. *Psychedelic Prophets: The Letters of Aldous Huxley and Humphry Osmond, 1953–1963*. Montreal, Quebec, Canada: McGill-Queens University Press. 2018.
- ¹⁷ GEIGER, H. A., WURST, M. G., DANIELS, R. N.. DARK classics in chemical neuroscience: psilocybin. *ACS chemical neuroscience*. Vol 9(10): 2438-2447 p. Jun 2018.
- ¹⁸ KRAUS, C. et al.. Serotonin and neuroplasticity-links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Vol 77, 317-326 p. Jun 2017.
- ¹⁹ JOHNSON, M. W., GRIFFITHS, R. R.. Potential therapeutic effects of psilocybin. *Neurotherapeutics*, Vol 14(3); 734-740 p. Jun 2017.
- ²⁰ NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2022). PubChem Compound Summary for CID 10624, Psilocybine. 2022.
- ²¹ NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2022). PubChem Compound Summary for CID 4980, Psilocin. 2002.
- ²² CARHART-HARRIS, R. L., NUTT, D. J.. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology*. Vol 31(9): 1091-1120 p. Ago 2017.
- ²³ ALBERT P. R., VAHID-ANSARI F.. The 5-HT1A receptor: Signaling to behavior. *Biochimie*. Jun 2019
- ²⁴ DE MOURA, P. R., VIDAL, F. A. P.. Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G. *Scientia Medica*. 2011.

-
- ²⁵ BLIER P., WARD N. M.. Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression?. *Biological Psychiatry*. Fev 2003.
- ²⁶ CARHART-HARRIS R. L., GOODWIN G. M.. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology*. Out 2017
- ²⁷ ROCK P. L. et al.. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. Jul 2014.
- ²⁸ LICZNERSKI, P., DUMAN, R. S.. Remodeling of axo-spinous synapses in the pathophysiology and treatment of depression. *Neuroscience*. Vol 251: 33-50 p. Out 2013.
- ²⁹ MASI, G., BROVEDANI, P. The Hippocampus, Neurotrophic Factors and Depression. *CNS Drugs*. Vol 25: 913–931 p. 2011.
- ³⁰ ALFONSO J, FRASCH AC, FLUGGE G. Chronic stress, depression and antidepressants: effects on gene transcription in the hippocampus. *Rev Neuroscience*. 2005.
- ³¹ KELLER J. et al.. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. Abr 2017.
- ³² SCHOENFELD T. J., GOULD E. Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Exp Neurol*. Jan 2012.
- ³³ KOO J. W., DUMAN R. S.. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jan 2008.
- ³⁴ DOSS M. K. et al.. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. Nov 2021.
- ³⁵ NUTT, D., ERRITZOE, D., CARHART-HARRIS, R.. Psychedelic psychiatry's brave new world. *Cell*. Vol 181(1); 24-28 p. Abr 2020.
- ³⁶ BUCKNER, R. L., ANDREWS-HANNA, J. R., SCHACTER, D. L.. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Abr* 2008.
- ³⁷ CARHART-HARRIS R. et al. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci*. 2014.
- ³⁸ CARHART-HARRIS R. et al.. Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacology (Berl)*. Fev 2018
- ³⁹ SHELINE et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 106,6: 1942-1947. 2009.

-
- ⁴⁰ CARHART-HARRIS R. et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol 109. 2012.
- ⁴¹ HOFMANN A, OTT J. LSD, my problem child. New York: McGraw-Hill. 1980.
- ⁴² FAILLACE L.. Clinical use of psychotomimetic drugs. *Compr Psychiatry*. Vol 7(1): 13-20 p Fev 1966.
- ⁴³ TYLS, F., PALENICEK, T., HORACEK, J.. Psilocybin—summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology*. Vol 24(3): 342-356 p. Mar 2014.
- ⁴⁴ PASSIE, T. et al.. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol*. Vol 7: 357–364 p. 2000.
- ⁴⁵ O'BRIEN, C. Drug addiction and drug abuse. In: Brunton, LL, Lazo, JS, Parker, KL (eds), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11a ed. New York: McGrawHill. 607–627 p. 2006.
- ⁴⁶ NUTT, D., King, L., Phillips, L.. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet*, 376(9752), 1558-1565 p. Nov 2010.
- ⁴⁷ MDMA-Assisted Psychotherapy Treatment Manual. Version 7. Ago 2015.
- ⁴⁸ CARHART-HARRIS, R. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*. Vol 3(7): 619-627 p. 2016.
- ⁴⁹ CARHART-HARRIS R. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. Vol 235(2):399-408 p. Fev 2018.
- ⁵⁰ GRIFFITHS R. et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. Vol 30(12):1181-1197 p. Dez 2016.
- ⁵¹ ROSS S. et al.. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. Vol 30(12):1165-1180 p. Dez 2016.
- ⁵² CARHART-HARRIS, R. et al.. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*. Vol 384(15): 1402-1411 p. 2021.
- ⁵³ DAVIS A. et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. Vol 78(5):481-489 p. Mai 2021
- ⁵⁴ GROB C. et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. Vol 68(1):71-78 p. Jan 2011.

⁵⁵ GUKASYAN N. et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol.* Vol 36(2):151-158 p. Fev 2022.

⁵⁶ CARHART-HARRIS R. et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* Vol 7(1). Out 2017.

⁵⁷ ROSEMAN L. et al. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology.* Vol 142: 263-269 p. Nov 2018.

⁵⁸ MERTENS L. et al. Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol.* Vol 34(2):167-180 p. Fev 2020

⁵⁹ GRIFFITHS, R.. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, Vol 187(3): 268-283 p. 2006



Data e assinatura do aluno(a)

Data e assinatura do orientador(a)