

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA

JOYCE CAROLINE GOMES DA COSTA

**A PSILOCIBINA E SUA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: uma revisão integrativa**

SÃO LUÍS

2022

Joyce Caroline Gomes da Costa

**A PSILOCIBINA E SUA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: uma revisão integrativa**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – Campus Bacanga, como requisito básico para obtenção parcial do grau em Bacharel em Farmácia

Orientadora: Profa. Dra. Crisálida Machado Vilanova

SÃO LUÍS

2022

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a)
autor(a).

Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Gomes da Costa, Joyce Caroline.

A PSILOCIBINA E SUA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: uma revisão integrativa /
Joyce Caroline Gomes da Costa. - 2022.

37 f.

Orientador(a): Prof.^a Dr.^a Crisálida Machado Vilanova.
Curso de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão,
São Luis, 2022.

1. Depressão. 2. Psicodélico. 3. Psilocybe. I.
Machado Vilanova, Prof.^a Dr.^a Crisálida. II. Título.

Joyce Caroline Gomes da Costa

**A PSILOCIBINA E SUA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: uma revisão integrativa**

Aprovado em 26/07/2022

BANCA EXAMINADORA

Crisálida Machado Vilanova

**Prof.^a Dr.^a Crisálida Machado Vilanova
Departamento de Farmácia/UFMA
(Orientadora)**

Documento assinado digitalmente
 ELIZABETH REGINA DE CASTRO BORBA
Data: 01/08/2022 23:19:52-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

**Prof.^a Dr.^a Elizabeth Regina de Castro Borba
Departamento de Farmácia/UFMA**

**Prof.^a Dr.^a Patricia de Maria Silva Figueiredo
Departamento de Farmácia/UFMA**

Dedico este trabalho a todas as pessoas que sofrem com depressão e lutam por sua cura.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por toda força e direcionamento em todas as minhas escolhas e ações. Pela abertura de caminhos que me levam a trabalhar o que há de melhor em mim, sempre pensando no bem do próximo. Pela vida que me permite manifestar com liberdade quem eu sou e contemplar momentos de muita felicidade ao lado dos que eu amo. Pela oportunidade de estudar em uma universidade pública, que sobrevive apesar de tão pouco investimento do (des)governo.

Agradeço também a minha mãe, Joelma Helena, que está comigo em todas as horas, que sempre acreditou no meu potencial e dedicou muita energia para me ajudar a chegar aonde estou. A minha irmã, Cristália Jordana, que cresceu comigo e foi peça essencial na minha formação desde a infância. A Raphael Rodrigues, meu cunhado, que sempre me deu forças com a vida acadêmica, me impulsionando a voar cada vez mais alto.

Gostaria de agradecer, em especial, ao meu companheiro Victor Rioz, luz na minha vida, parceria das madrugadas de estudo, que sempre me encoraja a buscar meus sonhos com muita perseverança, resiliência e honestidade.

Aos amigos da UFMA que sempre guardarei no coração: Bianca Noelle, Francisco Moraes, Joelton Carreiro, José Rabelo, Naércio Fernando e Wesley Flory. Vocês deixam qualquer momento mais leve e divertido.

Agradeço a Adones Almeida, amigo que o IFMA me deu, grande pesquisador da UFMA e agora da UFRJ, que me ampara em meus momentos de desespero acadêmico.

À minha orientadora Crisálida Vilanova, muito paciente e pontual em suas considerações.

E por fim, aos professores da UFMA, grandes mestres, especialmente os farmacêuticos, que sempre despertam nos alunos a humanização do cuidado e atenção farmacêutica. Ensinaamentos que vou levar sempre comigo a cada atendimento que porventura eu venha realizar.

*Conheça todas as teorias, domine todas
as técnicas, mas ao tocar uma alma
humana, seja apenas outra alma
humana.*

(Carl Jung)

RESUMO

O transtorno depressivo tem sido observado como um transtorno que apresenta crescimento exponencial ao redor do mundo, protagonizando o Brasil como segundo país com maior número de pessoas depressivas da América. O Transtorno Depressivo Maior (TDM) e a Depressão Resistente a Tratamentos (DRT) são quadros profundos de perda do bem-estar e saúde mental de muitos indivíduos ao redor do mundo. Percebe-se que o tratamento desses quadros avançados de depressão é um desafio para médicos, psicólogos, farmacêuticos e pesquisadores. As drogas com efeitos adversos elevados, longo tratamento e de custos altos em relação às drogas convencionais são prescritas a fim de se realizar o tratamento. De forma a contornar essa problemática nota-se que a utilização de psilocibina, substância psicodélica extraída de cogumelos do gênero *Psilocybe* - que já havia sido avaliada na década de 60 e teve fim de suas pesquisas por motivos sociopolíticos, tem voltado à tona como um potencial tratamento ao TDM e DRT. Com a finalidade de se avaliar o recente avanço das pesquisas desse tratamento inovador foi realizada uma revisão de literatura integrativa. A busca foi realizada nas bases PubMed, Web of Science, CAPES e Scielo, com documentos publicados entre os anos de 2012-2022. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 24 trabalhos que serviram de base para a discussão acerca das atividades farmacológicas, dos usos terapêuticos, dos efeitos adversos, da toxicidade e do mecanismo de ação da droga quando aplicada para tratamento de TDM. Conclui-se a partir dos trabalhos consultados que a psilocibina é um potencial candidato ao tratamento de TDM, onde as pesquisas realizadas a partir de 2020 mostram um novo interesse científico na aplicação desse tratamento com resultados positivos nos testes iniciais de Fase 2.

Palavras-chaves: *Psilocybe*, depressão, alucinógeno

ABSTRACT

The depressive disorder has been observed with exponential growth around the world, Brazil is the second highest country of depressed people in the American continent. Major Depressive Disorder (MDD), and Treatment Resistant Depression (TRD) are profound frames of loss of well-being and mental health for many individuals worldwide. The treatment of these advanced cases of depression is known as a challenge for doctors, psychologists, pharmacists and researchers. Drugs with high adverse effects, long treatment and costs compared to conventional drugs are prescribed in order to carry out the treatment. So, to circumvent this problem, the use of psilocybin, a hallucinogenic drug extracted from mushrooms of the *Psilocybe* genus, which had already been evaluated in the 60's and has the researchers ended for sociopolitical reasons, has come back to the fore as a potential treatment of MDD e TRD. To assess the recent advances in research on this innovative treatment, an integrative literature review was carried out in the present work. Using the searching methodology in PubMed, Web of Science, CAPES, and Scielo databases between the years 2012-2022. Applying the selection criteria in the works, 24 articles were selected to be described and used as the basis for the discussion about the pharmacological activities, adverse effects, toxicity and mechanism of action of the drug when applied to the treatment of MDD. It is concluded from the consulted papers that psilocybin is a potential candidate for the treatment of MDD, the research carried out from 2020 onwards shows a new scientific interest in the application of this treatment that has positive results in the initial tests of Level 2.

Keywords: *Psilocybe*, depression, hallucinogen

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da psilocibina.....	17
Figura 2 - Metabólitos produzidos a partir da psilocibina.....	20
Figura 3 - Modelos de ação da psilocibina que combinados agem para o efeito psicodélico e terapêutico.....	21
Figura 4 - Fluxograma da metodologia de exclusão de trabalhos e seleção de documentos a serem analisados na revisão integrativa do emprego de psilocibina no tratamento de transtorno depressivo maior.....	25
Figura 5 - Número de publicações e citações para a combinação (a) psilocybin + antidepressant e (b) psilocybin + major depressive disorder, nas bases PUBMED, WEB OF SCIENCE, CAPES e SCIELO, excluindo-se repetições e incluindo-se autocitações.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - ANOVA para número de publicações por ano para cada combinação de descritores utilizados nas bases PubMed, Web of Science, CAPES e Scielo, excluindo-se repetições.....	27
Tabela 2 - Características dos estudos conduzidos com psilocibina no tratamento de depressão nos trabalhos analisados no período de 2016 a 2022 com as análises de doses e interações pertinentes.....	28
Tabela 3 - Estudos selecionados pela metodologia de seleção denotando-se a descrição do estudo e os principais resultados.....	30

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1 Transtorno Depressivo Maior.....	16
2.2 Mecanismo de ação.....	19
3. OBJETIVOS.....	23
3.1 Objetivo geral.....	23
3.2 Objetivos específicos.....	23
4. METODOLOGIA.....	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
5.1 Análise geral dos documentos.....	25
5.2 Formulações desenvolvidas.....	27
5.3 Usos terapêuticos e considerações.....	28
5.4 Interações farmacológicas, efeitos adversos, contraindicações e toxicidade. .	31
6. CONCLUSÃO.....	33
7. REFERÊNCIAS.....	34

1. INTRODUÇÃO

De acordo com dados publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2017, o Brasil é o segundo país com maior número de pessoas depressivas das Américas, com 5,8% da população com transtornos depressivos, atrás apenas dos Estados Unidos, com 5,9%. A ansiedade também é uma grande preocupação para a saúde dos brasileiros, afetando 9,3% da população, fazendo o país liderar o ranking mundial em maior prevalência de transtornos ansiosos (WHO, 2017).

Com a pandemia da COVID-19 esses números aumentaram, em razão do isolamento social durante a quarentena associado a problemas de saúde física e mental. Os efeitos psicológicos negativos relatados mais comuns foram confusão, raiva e sintomas de estresse pós-traumático, tendo como principais potenciais estressores: maior duração da quarentena, medo de infecção, frustração, tédio, suprimentos insuficientes, informações inadequadas e perda financeira (BROOKS et al., 2020).

Segundo o estudo conduzido por Barros et al. (2021) com dados de 45.161 entrevistados, durante a pandemia 40,4% dos brasileiros frequentemente se sentiram tristes ou deprimidos. Dado o panorama atual, é relevante discutir os transtornos mentais que abarcam nossa sociedade e investigar a eficácia e segurança dos tratamentos convencionais e alternativos disponíveis.

Dentre os distúrbios mentais existentes, a forma mais comum de síndrome de depressão é o Transtorno Depressivo Maior (TDM), caracterizado como uma condição psiquiátrica de duração persistente que tem se tornado cada vez mais recorrente no mundo. Embora os sintomas depressivos às vezes façam parte do comportamento humano normal, o TDM pode ser incapacitante e, na pior das hipóteses, fatal. Suas consequências afetam tanto o indivíduo quanto a sociedade em termos de perda de funções, custos e morte prematura. O que se observa nesses pacientes é que nem todos respondem ao tratamento como se espera, pois 10–20% não toleram um ensaio de tratamento inicial e 25–60% dos que concluem um ensaio adequado não atingem a remissão (BRENNER et al., 2019).

Um subconjunto do TDM é a Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), caracterizada por não responder a opções terapêuticas tradicionais em dose e tempo adequados. Durante as últimas décadas, várias definições de DRT foram propostas para

fins clínicos e de pesquisa. O consenso geral aborda dois ensaios de farmacoterapia antidepressiva (AD) sem alcançar remissão. A DRT está associada a maior duração e maior gravidade da doença, provocando consequências que afetam diretamente o potencial de desenvolvimento pessoal do indivíduo e sua contribuição para a sociedade, principalmente através de déficit de capital mental, além de períodos dispendiosos de internação. Os riscos à vida causados pela DRT são perigosos e requerem atenção, uma vez que a busca pelo tratamento se torna exaustiva e angustiante, chegando a, algumas vezes, desenvolver ideação suicida (VOINESKOS; DASKALAKIS; BLUMBERGER, 2020).

No Brasil, a depressão é diagnosticada através de escalas subjetivas, tendo como principal fonte de pesquisa clínica a 5ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5) elaborado pela *American Psychiatric Association* (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 2014). No entanto, para diagnóstico da DRT existem alguns desafios, dentre eles o principal é o risco da pseudo-resistência, que pode afetar pacientes que não concluíram o tratamento adequado, seja porque receberam prescrição de doses abaixo do ideal de antidepressivos seja porque tiveram descontinuação precoce de uma medicação por vários motivos, incluindo efeitos colaterais intoleráveis, não adesão do paciente ou subdosagem. Além disso, comorbidades como transtornos de ansiedade, transtornos de personalidade ou transtornos por uso de substâncias podem complicar o quadro clínico e provocar efeitos deletérios na resposta ao tratamento (VOINESKOS; DASKALAKIS; BLUMBERGER, 2020).

Em 2018, FDA (*Food and Drug Administration*, a entidade de controle sanitário e de segurança alimentar do Estados Unidos) concedeu uma designação de “*Breakthrough Therapy*”, que significa “Terapia Inovadora”, a um estudo de psilocibina no tratamento de TDM, o que reconhece o seu potencial terapêutico, permite sua pesquisa e lhe dá prioridade no processo regulatório. Com isso, observa-se uma tendência para mudanças nas políticas públicas sobre drogas e substâncias psicoativas, principalmente as alucinógenas (ZEISS; GAHR; GRAF, 2021).

Após décadas de pesquisas científicas adormecidas sobre o efeito das substâncias psicodélicas, e indo contra sua popularidade negativa encabeçada pelos Estados Unidos nos anos 60, a psilocibina resgatou a atenção científica novamente para as suas potenciais abordagens terapêuticas em transtornos mentais, tais como:

dependência de tabaco, dependência de álcool, ansiedade em pacientes com câncer, transtorno obsessivo compulsivo e depressão (AL-HARBI, 2012).

Isso reforça a necessidade de um levantamento sobre as evidências científicas da potencialidade da psilocibina em tratamentos de transtornos mentais com o propósito de contribuir para o direcionamento de pesquisas posteriores e para tomada de decisões clínicas e científicas racionais e seguras.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Transtorno Depressivo Maior

O Transtorno Depressivo Maior (TDM), caracterizado como uma condição psiquiátrica depressiva de duração persistente, tem se tornado cada vez mais recorrente no mundo. O TDM se manifesta através de múltiplos mecanismos biológicos, podendo-se citar: neurotransmissão alterada envolvendo as monoaminas e os sistemas glutaminérgico e GABAérgico. Por muito tempo acreditou-se que o TDM era fundamentado apenas na deficiência de serotonina e, algumas vezes, de noradrenalina, no entanto, agora se reconhece o papel importante que os sistemas glutamatérgico e GABAérgico ocupam; outro mecanismo biológico importante é a resposta ao estresse envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e neuroesteróides, com alterações na sinalização de esteróides neuroativos, afetando particularmente o sistema GABAérgico; além disso, no TDM, a produção de novos neurônios e novas sinapses na área do hipocampo fica prejudicada, levando à atrofia dessa estrutura anatômica, acometendo de forma negativa a neuroplasticidade e neurogênese; e por fim, o TDM é responsável por causar também neuroinflamação (OTTE et al., 2016).

Uma vez que se conhecem alguns dos mecanismos biológicos que compõem o TDM, os distúrbios na função neurotransmissora fundamentam o uso dos principais antidepressivos. Tendo como mecanismos de ação a alteração na concentração das principais substâncias envolvidas na neurotransmissão: serotonina, noradrenalina e dopamina (BRATS, 2012).

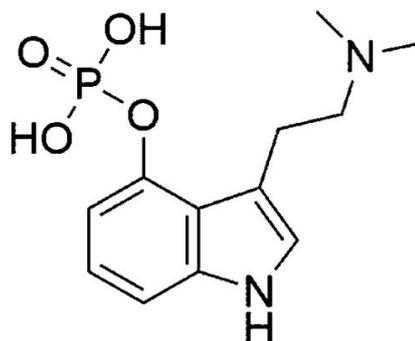
A maioria dos pacientes com TDM que possuem acompanhamento psiquiátrico, geralmente inicia a psicofarmacoterapia com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina (IRSN) como tratamentos de primeira linha para o TDM. As classes mais antigas de farmacoterapia antidepressiva são utilizadas quando as opções de ISRS/IRSN não são satisfatórias. Outras estratégias farmacológicas também podem ser empregadas, como a potencialização do antidepressivo com medicamento não antidepressivo e a combinação de dois antidepressivos. No entanto, vários estudos relataram que quando não há resposta a uma classe de medicamentos, conduzir o tratamento com outra classe de antidepressivos aumenta significativamente as taxas de resposta (PAPAKOSTAS; FAVA; THASE, 2008).

Dessa forma, a psicofarmacoterapia convencional é, algumas vezes, limitada quando se trata de TDM e, quando eficaz, esses fármacos são utilizados diariamente e por longos períodos, aumentando os custos do tratamento para o indivíduo e para o sistema de saúde, além de estarem associados a efeitos adversos significativos, com potencial baixa adesão ao tratamento. Por isso, nos últimos anos, vários novos tratamentos direcionados aos transtornos mentais estão sendo estudados e desenvolvidos, incluindo os psicodélicos, tais como psilocibina, MDMA e ayahuasca (AL-HARBI, 2012).

2.1 Breve histórico, características e atividades farmacológicas da psilocibina

A psilocibina, psicodélico clássico, é uma substância encontrada naturalmente em cogumelos, a maioria do gênero *Psilocybe*; é um metabólito secundário da classe das triptôaminas (Figura 1) que estão relacionadas estruturalmente à serotonina (ZEISS; GAHR; GRAF, 2021). Esses cogumelos são usados há anos para induzir estados alterados da consciência em rituais de cura e cerimônias religiosas por culturas mesoamericanas pré-colombianas. As práticas religiosas com cogumelos sagrados se estenderam do Vale do México ao resto da América Central e acredita-se que tenham, pelo menos, 3.500 anos. Os maias consumiam o cogumelo *Psilocybe cubensis*, conhecido pelos astecas como *teonanácatl*, que significa “carne de deus”. Esses cogumelos também foram consumidos pelos povos Huastecas, Totonacas, Mazatecas e Mixtecas (CAROD-ARTAL, 2015).

Figura 1 - Estrutura química da psilocibina.



Fonte: adaptado de Geiger, Wurst e Daniels (2018)

Alguns historiadores do século XVI descreveram os astecas usando cogumelos sagrados durante suas cerimônias religiosas. No entanto, esses cogumelos só ficaram conhecidos no mundo ocidental em 1957 depois que o micologista amador R. Gordon

Wasson e sua esposa, Valentina Wasson, publicaram na revista *Life* uma descrição acerca da sua experiência com a psilocibina durante a participação em uma cerimônia Mazateca no México (REIFF et al., 2020).

A psilocibina foi isolada pela primeira vez em 1958, por Albert Hofmann, investigador do departamento de química farmacêutica dos laboratórios Sandoz em Basel. A substância foi obtida a partir da espécie *Psilocybe mexicana*, cultivada artificialmente. Mais tarde, no mesmo ano, Hofmann elaborou uma via sintética para produção da psilocibina através do estudo da sua estrutura química. A psilocibina sintética chegou a ser comercializada sob o nome de Indocybin® na sua forma pura, destinando-se a fins de investigação, experimentais e psicoterapêuticos nos anos 60, sendo distribuídos a especialistas nas áreas de neurologia e psiquiatria (GEIGER; WURST; DANIELS, 2018).

Depois que a psilocibina ganhou fama no mundo ocidental, diversos cientistas dedicaram seus estudos para explorar o seu uso. O etnobotânico estadunidense Terence McKenna (1993), em seu livro *Food of the Gods: The Search for the Original Tree of Knowledge. A Radical History of Plants, Drugs and Human Evolution*, levanta uma teoria sobre a introdução de vegetais e fungos psicoativos na dieta e sua relação com a evolução humana. McKenna afirma que a psilocibina melhoraria a atividade de processamento de informações, sensibilidade ambiental e auto-reflexão humana, favorecendo o aumento de tamanho do cérebro, além do desenvolvimento da linguagem, arte e religião, sendo uma vantagem adaptativa que explicaria o tempo relativamente curto de evolução do *Homo erectus* para o *Homo sapiens*, há cerca de 100 mil anos.

Terrence menciona em seu livro um experimento de Roland Fisher, psicofarmacologista que desenvolveu pesquisas sobre psicodélicos nos anos 60 e 70, no qual estudantes de pós-graduação ingeriram uma pequena quantidade de psilocibina. Em seguida, observou-se a capacidade de detectar o momento em que linhas anteriormente paralelas se desviavam. O resultado do estudo demonstrou que a capacidade de desempenhar essa tarefa era aumentada após o uso da psilocibina.

Dado o desenvolvimento de pesquisas sobre o potencial dos psicodélicos, dos anos 50 aos anos 70, essas substâncias viraram alvos terapêuticos para o tratamento de ansiedade, depressão e transtorno por uso de substâncias (DOS SANTOS et al. 2021).

Entretanto essa onda inicial de pesquisas sobre psicodélicos e seus potenciais efeitos em doenças mentais foi interrompida devido à crescente popularidade e uso recreativo dessas substâncias por seguidores de movimentos de protestos e da contracultura. Então, a atmosfera política da época junto a incidentes, como o “escândalo das drogas de Harvard”, culminaram na ilegalização da psilocibina e outros psicodélicos nos Estados Unidos no ano de 1968. Mais tarde, em 1970, recebeu a mais restritiva das classificações, *Schedule I*, pelo FDA na Lei de Substâncias Controladas, o que ocasionou na interrupção das pesquisas. Para estar na *Schedule I*, uma droga precisa ser considerada de alto potencial de abuso, ausência de uso médico e falta de segurança. Hoje, sabe-se que a psilocibina recebeu essa classificação tão rigorosa mais por questões políticas do que científicas. (ZEISS; GAHR; GRAF, 2021).

No Brasil, a psilocibina e a psilocina são substâncias proscritas incluídas na lista F2 de substâncias psicotrópicas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). No entanto, os cogumelos do gênero *psilocybe* são facilmente encontrados na sua forma selvagem em campos e pastos, e são de fácil aquisição em lojas online (MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020).

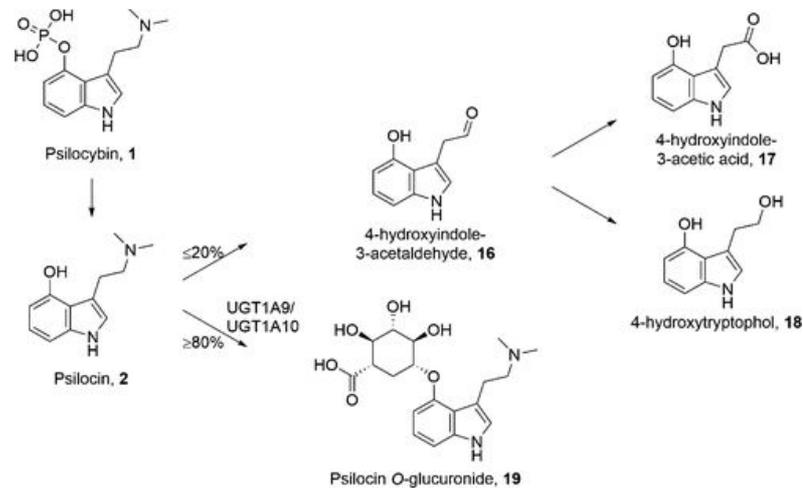
2.2 Mecanismo de ação

O mecanismo proposto da utilização da psilocibina para depressão pode ser dividido em três categorias: uma experiência transformativa, sugestiva e a visão neurofisiológica. No primeiro caso, ocorre uma transformação duradoura (conhecido como o modelo de Ebenezer Scrooge), caracterizada por epifania e momento de divisão de águas. Na experiência sugestiva, a droga induz a um estado de suscetibilidade que acaba dependendo dos parâmetros externos durante o uso. O último caso se refere a explicação que será focada no presente trabalho, relacionada ao efeito agonista nos receptores 5-HT_{2A}. Esta divisão reflete as diferentes abordagens em neurociência e farmacologia do uso da psilocibina pelos indivíduos (PEARSON; SIEGEL; GOLD, 2022).

Pode-se afirmar que a psilocibina e seu metabólito principal psilocina (Figura 2) agem em uma grande variedade de mecanismos que não são completamente compreendidos. Porém, existe uma afinidade muito grande desta substância por diversos

receptores de serotonina, como os 5HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT_{1A}, 5HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT₆, 5-HT₇ (ZEISS; GAHR; GRAF, 2021).

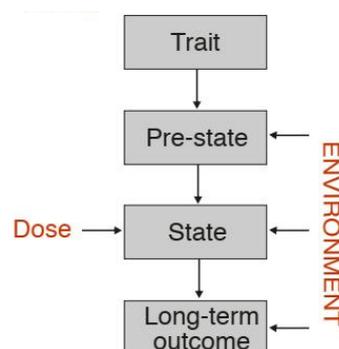
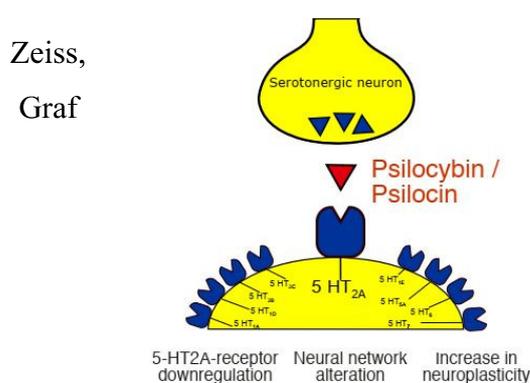
Figura 2 - Metabólitos produzidos a partir da psilocibina.



Fonte: adaptado de Geiger, Wurst e Daniels (2018)

A psilocibina, quando ingerida, sofre uma rápida desfosforilação, através da ação da fosfatase alcalina, tornando-se um metabólito ativo chamado psilocina (Figura 2), que por conseguinte é um agonista parcial do receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} (Figura 3), sendo este considerado o principal, apesar de ser também agonista de outros receptores da serotonina como supracitado, com pouca ação dopaminérgica ou noradrenérgica (TITTARELLI et al., 2015). O metabolismo da droga após ingerida e a absorção no metabolismo hepático são pouco conhecidos, principalmente quando se avalia as enzimas envolvidas no processo. Geiger, Wurst e Daniels (2018) apresentam no seu trabalho a rota que aponta que cerca de 80% da psilocina é excretada no organismo através do conjugado psilocina o-glucoronida e cerca de 20% da psilocina é convertida, por mecanismo enzimático desconhecido, nos compostos 4-hidroxiindole-3-acetaldeído, 4-hidroxiindole-3-ácido acético e 4-hidroxitriptofol; aponta-se que a meia-vida de eliminação da droga ocorre em 3±1,1h.

Figura 3 - Modelos de ação da psilocibina que combinados agem para o efeito psicodélico e terapêutico.



Fonte:
Gahr e
(2021).

Além do apresentado, substâncias agonistas dos receptores 5-HT_{2A} induzem na liberação de glutamato, ativando os sistemas envolvidos na neuroplasticidade (fatores neurotróficos derivados do cérebro) como a amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal (DOS SANTOS et al., 2021). Além disso, o agonismo dos receptores 5-HT_{2A} está relacionado também com flexibilidade cognitiva, aprendizado associativo e efeitos anti-inflamatórios em estudos animais (CARHART-HARRIS, 2017). Tem-se como hipótese que a psilocibina e outros compostos psicodélicos reduzem o reconhecimento de emoções negativas pela modulação da amígdala (MAGARAGGIA; KUIPERES; SCHREIBER, 2021).

Entre os estudiosos da psilocibina, existe um consenso real dessa substância ser o próximo “boom” na neuropsicofarmacologia, pois o aumento da flexibilidade cognitiva causada por esse fármaco pode ser útil clinicamente no aprimoramento de psicoterapias. Dessa maneira, a psilocibina se apresenta como uma ferramenta científica importante para o estudo da mente e do cérebro. Entretanto, o mecanismo para o efeito antidepressivo da psilocibina continua desconhecido, apesar das recentes descobertas relacionadas ao mecanismo de ação da mesma (ZEISS; GAHR; GRAF, 2021).

Além dessa visão relacionada a parâmetros farmacológicos, alguns autores apresentam parâmetros psicofarmacológicos para explicar o desempenho da experiência psicodélica no uso da psilocibina. Zeiss, Gahr e Graf (2021) definem baseado na literatura científica consultada, que um parâmetro “set” se refere a fatores internos do paciente/usuário, i.e., personalidade, expectativas e estado da mente ao iniciar a sessão psicodélica. Estes autores também definem um parâmetro de “setting” que se refere a fatores externos, como o ambiente físico e social que se encaixa o paciente/usuário. Portanto, fatores farmacológicos e psicofarmacológicos se combinam em um mecanismo de ação para a experiência psicodélica de cada indivíduo.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica integrativa a respeito do uso terapêutico da psilocibina no tratamento do transtorno depressivo maior.

3.2 Objetivos específicos

- Fazer o levantamento de estudos recentes sobre a psilocibina no Brasil e no mundo;
- Demonstrar o provável mecanismo de ação e os efeitos terapêuticos da psilocibina no tratamento da depressão;
- Analisar possíveis efeitos adversos e/ou toxicidade em relação ao emprego de psilocibina no tratamento da depressão;
- Contribuir para o desenvolvimento de terapias alternativas para o tratamento da depressão.

4. METODOLOGIA

O presente estudo aborda uma revisão integrativa da literatura, definida como aquela que agrega e sintetiza pesquisas pregressas acerca da temática estudada, focando em responder uma pergunta norteadora e apontar lacunas que precisam ser preenchidas com novas pesquisas (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A pergunta norteadora que conduziu este estudo foi: “A psilocibina pode ser usada de forma segura no tratamento do transtorno depressivo maior?”

Para isso, utilizaram-se as bases de dados PUBMED (Portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos), PERIODICOS CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e WEB OF SCIENCE, nas quais os descritores empregados foram “psilocybin” AND “antidepressant”, “psilocybin” AND “major depressive disorder” e seus correspondentes em português.

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais baseados em ensaios clínicos abertos, randomizados e duplo-cegos, relatos de experiência e estudos experimentais, publicados entre 2012 e 2022 dentro da temática proposta com disponibilidade de texto completo e sem restrição de idioma. Foram excluídos artigos com título, resumo e finalidade não pertinentes ao tema estudado, com metodologia questionável e documentos duplicados. Foram excluídos também artigos que não se tratavam de estudos observacionais da aplicação de psilocibina acima de 12 meses de duração em humanos ou animais.

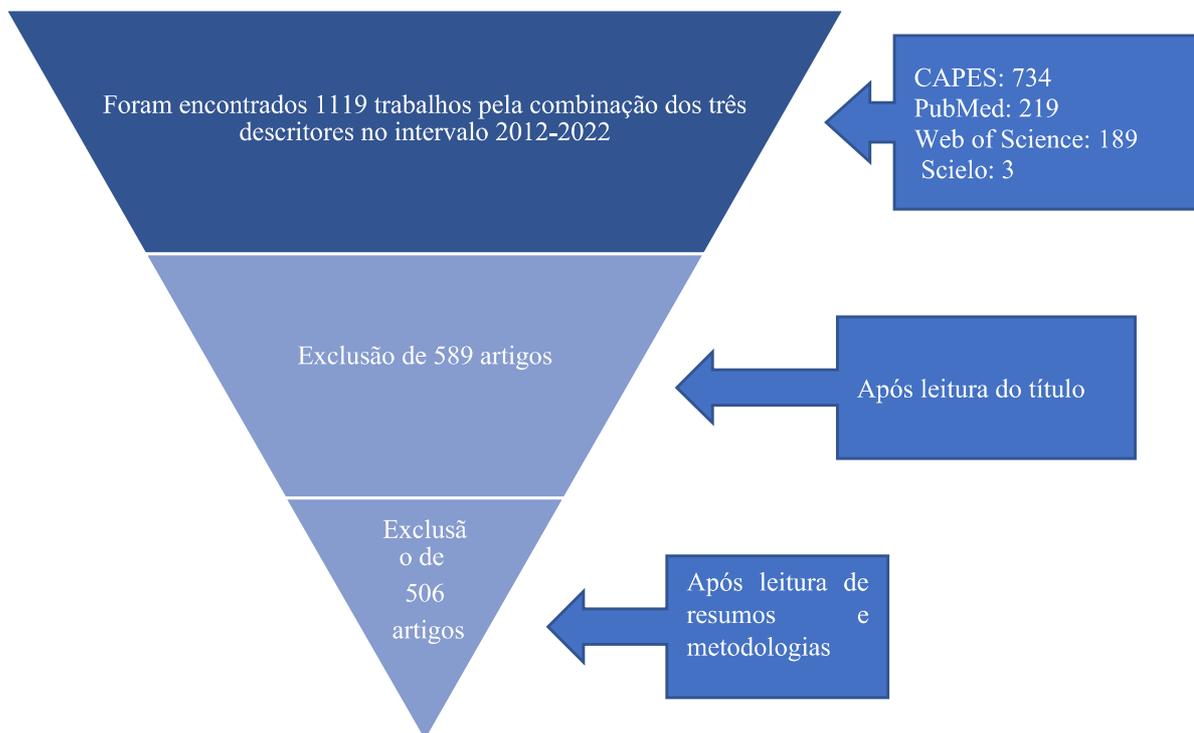
Nas análises estatísticas, foi aplicado o algoritmo de análise de variância (ANOVA) utilizando o *software Minitab Statistical Software 2022a*, com nível de significância de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise geral dos documentos

As buscas nas bases de dados resultaram em 1119 documentos, publicados entre 2012 e 2022, distribuídos da seguinte forma: 734 publicações na CAPES, 219 na PUBMED, 189 no WEB OF SCIENCE e 3 na SCIELO. Após leitura dos títulos de todos os documentos foram excluídos 589 estudos, a maioria por duplicação entre as bases de dados. A partir da leitura dos resumos e metodologia, foram excluídos 506 trabalhos, que não englobavam dados estatísticos pertinentes para análise quantitativa. Restando, assim, somente 24 documentos para análise e discussão (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma da metodologia de exclusão de trabalhos e seleção de documentos a serem analisados na revisão integrativa do emprego de psilocibina no tratamento de transtorno depressivo maior.

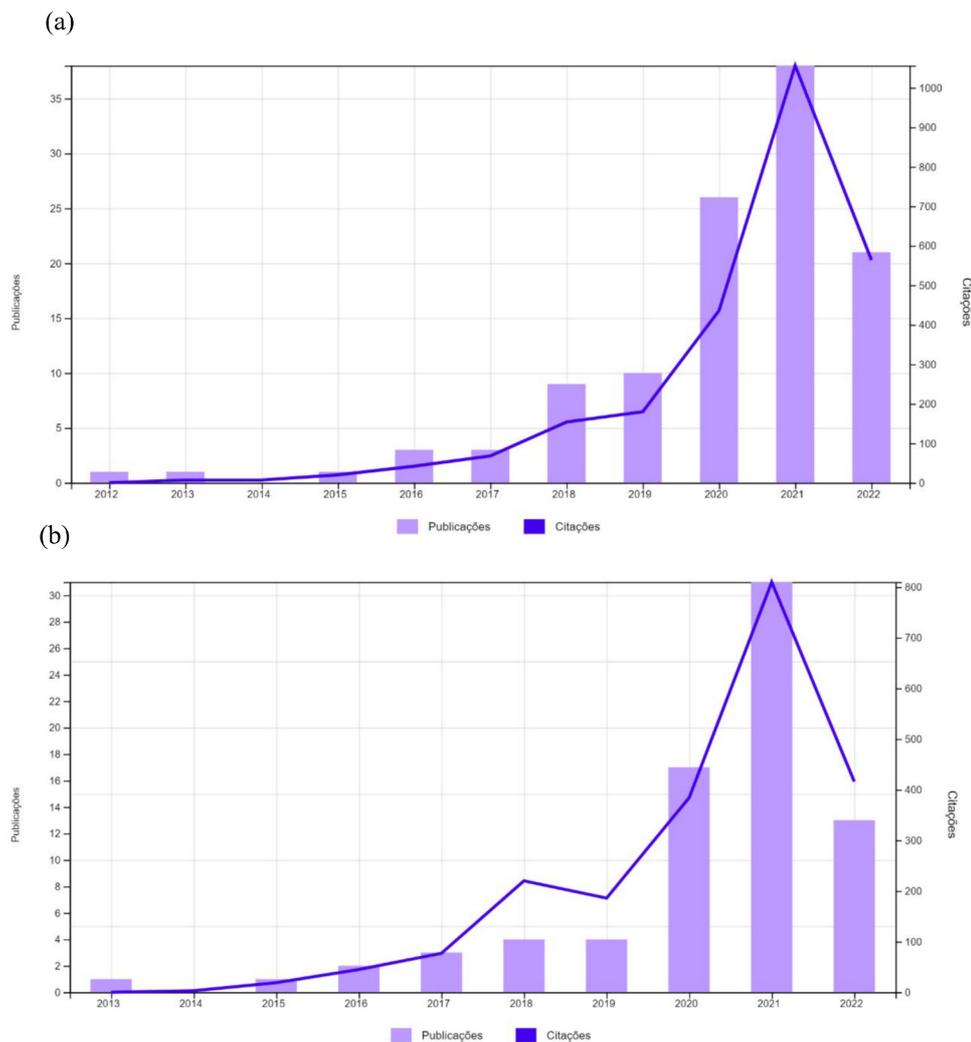


Fonte: Autoria Própria

Dentre as bases utilizadas é possível observar que a base SCIELO forneceu poucos resultados de busca na combinação de termos. As bases WEB OF SCIENCE e PUBMED retornaram o maior número de resultados. Entre essas duas últimas, foi possível perceber que a maioria dos trabalhos eram duplicados nas duas bases, exceção da base CAPES que forneceu ainda mais 12 trabalhos que não se mostravam presentes nas demais bases.

Na análise geral da qualidade dos documentos, utilizou-se como critério o número de citações, considerando que quanto maior o número de artigos de grande interesse pelos pesquisadores, maior o número de citações alcançadas. Dessa forma, foi possível perceber que houve um aumento crescente do interesse da comunidade científica desde 2012, com pico em 2021 e queda em 2022 (Figura 5). Provavelmente esse pico ocorreu devido ao aumento do interesse de psilocibina nos tratamentos de depressão decorrentes da pandemia de COVID-19 e a queda ocorreu pelo ano de 2022 ainda estar em andamento. Salienta-se o fato de que os dados para publicações e citações em 2022 tendem a ser mais elevados que os de 2021, seguindo o movimento, tendo-se em vista que 2022 é o ano corrente do presente trabalho.

Figura 5 - Número de publicações e citações para a combinação (a) psilocybin + antidepressant e (b) psilocybin + major depressive disorder, nas bases PUBMED, WEB OF SCIENCE, CAPES e SCIELO, excluindo-se repetições e incluindo-se autocitações.



Fonte: Autoria Própria

Os dados de ANOVA mostraram que existem diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os anos de 2018-2022 (Tabela 1). Zeiss, Gahr e Graf (2021) afirmam que o recente interesse se deve a uma pesquisa do FDA iniciada em 2019, onde passou a incluir psilocibina como “Terapia Inovadora” ao tratamento de TDM.

Tabela 1 - ANOVA para número de publicações por ano para cada combinação de descritores utilizados nas bases PubMed, Web of Science, CAPES e Scielo, excluindo-se repetições.

<i>psilocybin + antidepressant</i>					
Fonte	GL	SQ (Aj.)	QM (Aj.)	Valor F	Valor-P
Publicações	7	104.833	14.976	8.70	0.044
Erro	3	5.167	1.722		
Total	10	110.000			
<i>psilocybin + major depressive disorder</i>					
Fonte	GL	SQ (Aj.)	QM (Aj.)	Valor F	Valor-P
Publicações	7	105.500	15.071	10.05	0.042
Erro	3	4.500	1.500		
Total	10	110.000			

Fonte: Autoria Própria

5.2 Formulações desenvolvidas

Os estudos, em geral, basearam-se em aplicações únicas de psilocibina no tratamento de TDM com doses variando de 0,3 mg/kg a 25 mg (Quadro 1). Percebe-se também tentativas combinadas de aplicação de psilocibina e outros tratamentos, principalmente psicoterapias (ALTMAN; EARLEYWINE; DE LEO, 2022).

O trabalho de Becker et al. (2022) disserta acerca da utilização combinada da psilocibina e do escilatopram, droga que já vem sendo utilizada para tratamento de TDM: os autores concluem que existem poucas evidências de interações entre psilocibina e escilatopram que sejam danosas. Estes resultados mostram que um tratamento com os psicodélicos não necessariamente precisa interromper o tratamento anterior que estava sendo realizado para tratamento de TDM, e uma formulação combinada pode ser desenvolvida para tratamento de TDM.

As doses que geralmente são administradas relativamente variam para cada técnica, período e grau do transtorno de paciente e cobaias (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos estudos conduzidos com psilocibina no tratamento de depressão nos trabalhos analisados no período de 2016 a 2022 com as análises de doses e interações pertinentes.

Dose	0.3 mg/kg	17.5 mg	12 mg/70kg	25 mg	25 mg
Estudo	Duplo-cego	Open Label	Open Label	Open Label	Duplo-cego
Pacientes (n)	29	12	12	60	27
Transtorno	Depressão e ansiedade	Depressão maior refratária	Depressão e ansiedade	Depressão maior refratária	Depressão e ansiedade
Dose única	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Fracionamento	Não	Sim (2 doses com intervalo 7 dias)	Não	Não	Não
Interações	-	-	-	-	Pouco danoso com escitalopram
Referências	(ROSS et al., 2016)	(CARHART-HARRIS et al., 2018)	(BARRETT et al., 2020)	(RUCKER et al., 2021)	(BECKER et al., 2022)

Legenda: - = não citado no estudo.

Fonte: Autoria Própria

De forma geral, como mostra a Tabela 2, as diferentes doses aplicadas nos grupos sugerem que a psilocibina se caracteriza como uma droga conveniente para aplicações em grupos gerais de pessoas, independentemente de suas massas corpóreas.

5.3 Usos terapêuticos e considerações

A psilocibina mostra-se como um agente promissor para tratamento da depressão. A aplicação da psilocibina melhorou a qualidade de vida dos pacientes a curto e longo prazo, com diminuições significativas dos sintomas depressivos a partir da primeira semana de uso na maioria dos documentos analisados (Tabela 3).

Resultados dos estudos mostram eficácia terapêutica mais persistente em comparação com antidepressivos usualmente empregados e sem efeitos danosos por uso prolongado, como observados nos estudos conduzidos por Hibicke e colaboradores (2020) e Shao e colaboradores (2021), respectivamente (Tabela 3).

Contudo, apesar da maioria dos documentos analisados empregar dose única nos testes realizados, o fracionamento da dose parece ser um caminho a ser empregado no

tratamento de depressão com psilocibina, considerando os altos níveis de remissão no tratamento após os 12 meses (75 e 58% para cada um dos grupos de dosagem) obtidos no estudo de Gukasyan e colaboradores (2022).

Entretanto, ressalta-se a necessidade de maior robustez no delineamento das pesquisas, para eliminação ou diminuição de possíveis vieses, como no caso dos estudos de: 1. Doss e colaboradores (2021), que em quatro semanas de tratamento obtiveram aumento considerável da flexibilidade cognitiva, entretanto, não fizeram uso de placebo, podendo ser atribuído esse resultado à expectativa do tratamento, entre outros fatores; 2. Higgins e colaboradores (2021) que apresentaram performance baixa e efeitos não significativos, provavelmente em razão das doses muito baixas empregadas no estudo.

Quanto ao provável mecanismo de ação, segundo estudo de Mertens e colaboradores (2020), a análise de imagens de ressonância magnética da amígdala e do córtex pré-frontal mostrou que a psilocibina atua reativando áreas consideradas de responsividade emocional, que são chave no tratamento da depressão. A ação antidepressiva da psilocibina pode estar relacionada não somente ao efeito de alteração da realidade, mas ao reforço das sinapses excitatórias no hipocampo por ação da psilocibina com os receptores de serotonina 2A (5-HT_{2A}R) e a relação dessa ativação com a resposta antidepressiva observada na literatura, como sugerido por Hesselgrave e colaboradores (2021) e Grandjean e colaboradores (2021).

Apesar do tratamento da TDM com psilocibina ser promissor, ainda existe muita resistência, seja por preconceito, tabu, religiosidade, desinformação ou desconhecimento. É importante frisar também que o sucesso de qualquer terapia depende da aceitação e credibilidade por parte do paciente e, no caso da psilocibina, um estudo conduzido por Altman, Earlewayne e de Leo (2022) revelou que pacientes acostumados à terapia tradicional demonstraram pouca credibilidade à terapia assistida por psilocibina, enquanto que apenas pacientes do sexo masculino que já tinham sido submetidos a outros tipos de tratamentos não convencionais similares apresentaram maior aceitação e credibilidade.

Tabela 3 - Estudos selecionados pela metodologia de seleção denotando-se a descrição do estudo e os principais resultados.

Tipo de estudo	Amostragem (n)	Dose	Intervalo entre doses	Surgimento dos resultados	Melhora em relação ao tratamento convencional	Referência
Duplo-cego	29	0.3 mg/kg	Dose única	6 meses	Sim	(ROSS et al., 2016)
Open-Label	20	10 e 25 mg	Dose única	-	Sim	(WATTS et al., 2017))
Open-Label	20	10 e 25 mg	1 semana	3 meses	Sim	(ERRITZOE et al., 2018)
Open-Label	12	10 e 25 mg	1 semana	5 semanas	Sim	(CARHART-HARRIS et al., 2018)
Open-Label	15	10 e 25 mg	1 semana	1 semana	Sim	(LYONS; CARHART-HARRIS, 2018)
Open-Label	20	10 e 25 mg	1 semana	5 semanas	Sim	(ROSEMAN; NUTT; CARHART-HARRIS, 2018)
Open-Label	63	10 mg/kg	Dose única	-	Não	(JEFFSEN et al., 2019)
Open-Label	12	12 mg/70kg	Dose única	1 semana	Sim	(BARRETT et al., 2020)
Duplo-cego	12	0.26 mg/kg	Dose única	3 dias	Sim	(DUDYSOVÁ et al., 2020)
Open-Label	19	25 mg	Dose única	1 semana	Sim	(MERTENS et al., 2020)
Open-Label	24	1 mg/kg	Dose única	4 semanas	Sim	(HIBICKE et al., 2020)
Open-Label	24	20 e 30 mg/70kg	Dose única	4 semanas	Sim	(DOSS et al., 2021)
Open-Label	15	0.05-0.01 mg/kg	Dose única	-	Não	(HIGGINS et al., 2021)
Open-Label	33	0.25, 0.5, 1 e 2 mg/kg	Dose única	24 horas	Sim	(SHAO et al., 2021)
Duplo-cego	24	20 e 30 mg/kg	Dose única	5 semanas	Sim	(DAVIS et al., 2021)
Open-label	33	1 mg/kg	Dose única	1 semana	Sim	(HESSELGRAVE et al., 2021)
Duplo-cego	59	1 e 25 mg	1 semana	3 semanas	Não	(CARHART-HARRIS et al., 2021)
Open-Label	50	1 e 2 mg/kg	Dose única	1 semana	Sim	(GRANDJEAN et al., 2021)

Open-Label	288	20, 25 e 30 mg/70kg	Dose única	-	Sim	(GARCIA-ROMEY et al., 2021)
Duplo-cego	60	25 mg	Dose única	-	-	(RUCKER et al., 2021)
Open-Label e Duplo-cego	19 Open-Label e 59 Duplo-cego	10 e 25 mg no Open-Label e 1 e 25 mg no Duplo-cego	1 semana no Open-Label e 3 semanas no Duplo-cego	1 semana no Open-Label	Sim	(DAWS et al., 2022)
Duplo-cego	24	20 e 30 mg/70kg	Dose única	5 semanas	Não	(GUKASYAN et al., 2022)
Duplo-cego	27	25 mg	Dose única	-	Não	(BECKER et al., 2022)
Open-Label	60	0,3 e 1 mg/kg	Dose única	-	Não	(POPIK et al., 2022)

Legenda: - = não citado no estudo.

Fonte: Autoria Própria

A Tabela 3 aponta para a eficácia do tratamento com psilocibina para a depressão, uma vez que dos 24 trabalhos selecionados, apenas 6 deles não mostraram evidências de melhora em relação ao tratamento convencional. Conforme elucidado no próximo tópico, os trabalhos consultados mostraram quase nenhuma reação adversa grave na utilização da psilocibina nos grupos estudados.

5.4 Interações farmacológicas, efeitos adversos, contraindicações e toxicidade

É essencial a realização de mais estudos sobre interações medicamentosas com uso de psilocibina, especialmente de drogas usualmente empregadas no tratamento de depressão. Em nosso levantamento, apenas Becker e colaboradores (2022) avaliaram o efeito da psilocibina (25 mg) após o uso de escitalopram ou placebo por 14 dias em pessoas saudáveis, onde concluíram que existem poucas evidências de interações entre psilocibina e escitalopram que sejam danosas. Mas essas evidências precisam ser comprovadas para garantia da segurança no tratamento com os psicodélicos sem necessariamente interrupção do tratamento anterior que estava sendo realizado para TDM.

A psilocibina ainda é caracterizada como uma droga de Fase 1, onde os testes com um número maior de pessoas são realizados em pessoas saudáveis, e também é considerada perigosa para a saúde pública, apesar de ter se dado início a testes de Fase

II, como mostram os trabalhos consultados (Tabela 3). Muito disso se deve ao número reduzido de estudos que tem sido realizado com a droga e pouco esclarecimento que se tem acerca do seu mecanismo de ação e efeitos adversos. Uma grande preocupação que recorre no uso de alucinógenos tanto na forma recreativa quanto no farmacêutico decai na potencialidade de desenvolvimento do Transtorno Perceptivo Persistente por Halucinógenos (conhecido mais comumente como HPPD, do inglês *Hallucinogen Persisting Perception Disorder*). Este transtorno se dá quando os efeitos alucinógenos ocorrem mesmo após o indivíduo ter usado a droga, e é de difícil determinação e quantificação (ZEISS; GAHR; GRAF, 2021).

Uma questão persistente acerca do uso de drogas ilícitas se dá pelo fato de que a maioria dos usuários o faz por uso combinado (cerca de 97%), e.g., a utilização combinada de psilocibina-álcool, psilocibina-canabidióides ainda não é suficientemente esclarecida para não se afirmar possíveis interações farmacológicas. O efeito adverso do consumo de álcool e canabidióides pode ser aumentado com a plasticidade cognitiva obtida com o uso do alucinógeno. É interessante perceber, entretanto, que nenhum trabalho avaliado pela revisão integrativa mostrou quaisquer efeitos adversos sérios para o uso da psilocibina. Os efeitos adversos principais que ocorrem no uso do alucinógeno são de náusea, dor de cabeça e aumento da pressão sanguínea. Portanto, pessoas com o sistema cardiovascular fragilizado estariam contraindicados para o uso da psilocibina. (ZEISS; GAHR; GRAF, 2021).

Acerca da avaliação da toxicidade da psilocibina, a literatura aponta que a droga possui dose letal (LD) de 280 mg/kg em ratos, enquanto o cogumelo que possui a droga foi caracterizado por ter dose letal de 17 kg para humanos (ZEISS; GAHR; GRAF, 2021).

6. CONCLUSÃO

Pode-se notar que a aplicação da psilocibina para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior tem se revelado como uma saída em potencial, tendo em vista a retomada das pesquisas e trabalhos para esta área. O presente trabalho apontou que a maioria dos artigos definidos nos critérios de seleção mostraram que a psilocibina é um promissor tratamento em relação à terapia convencional para TDM, sendo necessário sobretudo estudos sobre interações medicamentosas e de toxicidade. Outrora problematizada por questões sociopolíticas, a aplicação de drogas psicodélicas nos tratamentos de diferentes distúrbios do humor e psicopatologias podem ser o próximo paradigma para a diminuição desses quadros que tem se elevado exponencialmente nos últimos anos. A possibilidade da melhora da saúde e bem-estar de muitos indivíduos ao redor do mundo podem estar sendo minadas por visões distorcidas sobre o uso dessas drogas, o que revela ainda mais a necessidade de seu estudo.

7. REFERÊNCIAS

- AL-HARBI. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. **Patient Preference and Adherence**, p. 369, maio 2012.
- ALTMAN, B. R.; EARLEYWINE, M.; DE LEO, J. Exploring the Credibility of Psilocybin-assisted Therapy and Cognitive-behavioral Therapy for Depression. **Journal of Psychoactive Drugs**, p. 1–9, 3 jan. 2022.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- BARRETT, F. S. et al. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 2214, 10 dez. 2020.
- BECKER, A. M. et al. Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 111, n. 4, p. 886–895, 22 abr. 2022.
- BRENNER, P. et al. Treatment-resistant depression as risk factor for substance use disorders—a nation-wide register-based cohort study. **Addiction**, v. 114, n. 7, p. 1274–1282, 15 jul. 2019.
- BROOKS, S. K. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. **The Lancet**, v. 395, n. 10227, p. 912–920, mar. 2020.
- CARHART-HARRIS, R. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. **Journal of psychopharmacology** (Oxford, England), v. 31, fasc. 9, p. 1091-1120, set. 2017.
- CARHART-HARRIS, R. et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 15, p. 1402–1411, 15 abr. 2021.
- CARHART-HARRIS, R. L. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 2, p. 399–408, 8 fev. 2018.
- CAROD-ARTAL, F. J. Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. **Neurología (English Edition)**, v. 30, n. 1, p. 42–49, jan. 2015.

- DAVIS, A. K. et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 5, p. 481, 1 maio 2021.
- DAWS, R. E. et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. **Nature Medicine**, v. 28, n. 4, p. 844–851, 11 abr. 2022.
- DOS SANTOS, R. G. et al. The Use of Classic Hallucinogens/Psychedelics in a Therapeutic Context: Healthcare Policy Opportunities and Challenges. **Risk Management and Healthcare Policy**, v. Volume 14, p. 901–910, mar. 2021.
- 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. 574, 8 dez. 2021.
- DUDYSOVÁ, D. et al. The Effects of Daytime Psilocybin Administration on Sleep: Implications for Antidepressant Action. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 3 dez. 2020.
- ERRITZOE, D. et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 138, n. 5, p. 368–378, nov. 2018.
- GARCIA-ROMEU, A. et al. Optimal dosing for psilocybin pharmacotherapy: Considering weight-adjusted and fixed dosing approaches. **Journal of Psychopharmacology**, v. 35, n. 4, p. 353–361, 20 abr. 2021.
- 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, 17 out. 2018.
- GRANDJEAN, J. et al. Psilocybin exerts distinct effects on resting state networks associated with serotonin and dopamine in mice. **NeuroImage**, v. 225, p. 117456, jan. 2021.
- GUKASYAN, N. et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. **Journal of Psychopharmacology**, v. 36, n. 2, p. 151–158, 15 fev. 2022.
- HESSELGRAVE, N. et al. Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT_{2R} activation in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 17, 27 abr. 2021.

- HIBICKE, M. et al. Psychedelics, but Not Ketamine, Produce Persistent Antidepressant-like Effects in a Rodent Experimental System for the Study of Depression. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 6, p. 864–871, 18 mar. 2020.
- HIGGINS, G. A. et al. Low Doses of Psilocybin and Ketamine Enhance Motivation and Attention in Poor Performing Rats: Evidence for an Antidepressant Property. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 26 fev. 2021.
- JEFSEN, O. et al. Psilocybin lacks antidepressant-like effect in the Flinders Sensitive Line rat. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 31, n. 04, p. 213–219, 20 ago. 2019.
- LYONS, T.; CARHART-HARRIS, R. L. More Realistic Forecasting of Future Life Events After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. **Frontiers in Psychology**, v. 9, 12 out. 2018.
- MAGARAGGIA, I.; KUIPERES, Z.; SCHREIBER, R. Improving cognitive functioning in major depressive disorder with psychedelics: A dimensional approach. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 183, p. 107467, set. 2021.
- MERTENS, L. J. et al. Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 167–180, 16 fev. 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE/AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução - RDC nº 372, de 15 de abril de 2020**. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-372-de-15-de-abril-de-2020-252726528>>.
- OTTE, C. et al. Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, p. 16065, 22 dez. 2016.
- PAPAKOSTAS, G. I.; FAVA, M.; THASE, M. E. Treatment of SSRI-Resistant Depression: A Meta-Analysis Comparing Within- Versus Across-Class Switches. **Biological Psychiatry**, v. 63, n. 7, p. 699–704, abr. 2008.
- PEARSON, C.; SIEGEL, J.; GOLD, J. A. Psilocybin-assisted psychotherapy for depression: Emerging research on a psychedelic compound with a rich history. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 434, p. 120096, mar. 2022.

- POPIK, P. et al. Effects of ketamine optical isomers, psilocybin, psilocin and norpsilocin on time estimation and cognition in rats. **Psychopharmacology**, v. 239, n. 6, p. 1689–1703, 2 jun. 2022.
- REIFF, C. M. et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 5, p. 391–410, 1 maio 2020.
- 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, 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 dez. 2016.
- RUCKER, J. et al. Psilocybin-assisted therapy for the treatment of resistant major depressive disorder (PsiDeR): protocol for a randomised, placebo-controlled feasibility trial. **BMJ Open**, v. 11, n. 12, p. e056091, 1 dez. 2021.
- SHAO, L.-X. et al. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. **Neuron**, v. 109, n. 16, p. 2535- 2544.e4, ago. 2021.
- TITTARELLI, R. et al. Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. **Current Neuropharmacology**, v. 13, n. 1, p. 26–46, 13 abr. 2015.
- VOINESKOS, D.; DASKALAKIS, Z. J.; BLUMBERGER, D. M. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. Volume 16, p. 221–234, jan. 2020.
- WATTS, R. et al. Patients’ Accounts of Increased “Connectedness” and “Acceptance” After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. **Journal of Humanistic Psychology**, v. 57, n. 5, p. 520–564, 19 set. 2017.
- ZEISS, R.; GAHR, M.; GRAF, H. Rediscovering Psilocybin as an Antidepressive Treatment Strategy. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 10, p. 985, 28 set. 2021.