



Impacto da psilocibina na depressão: uma revisão de literatura

Ana Raquel Ramos Pechirra

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Professora Doutora Ana Paula Coelho Duarte

Coorientadora: Professora Doutora Maria Assunção Morais e Cunha Vaz Patto

Maio de 2022

Agradecimentos

À Prof^a. Doutora Ana Paula Duarte e à Prof^a. Doutora Maria Assunção Vaz Patto por terem aceite acompanhar-me neste projeto. A ambas tenho de agradecer não só toda a disponibilidade e apoio dispensados como também toda a exigência pedida. Sem a vossa orientação este trabalho não seria nem metade do que é.

À minha família. À minha mãe, um exemplo constante de força, por me mostrar todos os dias o quão perfeitos podemos ser nas nossas imperfeições. Ao meu pai por me ajudar a superar as dificuldades da vida adulta, sem nunca deixar para trás a alegria da infância. À minha irmã, um pilar do meu crescimento, por todos os dias me lembrar que devo viver no presente sem sofrer com o passado ou ansiar pelo futuro. Não existem palavras suficientes neste Mundo para vos agradecer todo o apoio e carinho incondicionais que marcam a nossa família.

Às três direitas mais duas esquerdas, amigas de todas as horas e para a vida. À Filipa pelas conversas até de madrugada, pela vontade de saber e pela capacidade de me compreender. À Tinoco pela paciência incansável, pelos conselhos ajuizados e pelas palavras certas na hora certa. À Inês pelos podcasts intermináveis, pelos miminhos bons e pelo companheirismo inesgotável. À Chiqui por estar disponível a qualquer hora e por ser sempre capaz de ver e respeitar a perspetiva do outro. Estou-vos eternamente grata por me terem acolhido na vossa pequena família e por me permitirem não só acompanhar o vosso crescimento como também por crescer ao vosso lado nesta descoberta que é a vida.

Ao 5^o esquerdo por me oferecerem o vosso espaço, físico e psicológico, sempre que a vida aperta mais um bocadinho. Sem isso nada disto tinha sido possível. Às meninas inteligentes por todo o companheirismo e apoio durante este processo. Convosco a meu lado os dias cinzentos tornaram-se sempre um bocadinho mais luminosos. Ao João Luís pela parceria dentro e fora do estágio e pela assertividade com que me atura todos os dias.

À Covilhã, uma segunda casa durante estes 6 anos, e a todos os que fizeram parte deste percurso. Ficam as memórias de anos incríveis e o desejo de que os próximos sejam cada vez melhores. Um obrigada nunca vai chegar.

Prefácio

*The little girl just could not sleep
because her thoughts were way too deep,
her mind had gone out for a stroll
and fallen down a rabbit hole.*

- Lewis Carrol

Resumo

A psilocibina é um alcaloide indólico presente nos cogumelos do gênero *Psilocybe* e é frequentemente conhecida pelas suas propriedades alucinogênicas. Esta substância atua no cérebro ao nível dos recetores de serotonina provocando efeitos transitórios a nível da cognição, da perceção e da emoção. Atualmente, esta substância tem sido envolvida em vários estudos que têm demonstrado a sua segurança e a sua eficácia terapêutica em algumas doenças neuropsiquiátricas, como a depressão.

Este trabalho teve como principal objetivo analisar o impacto da psilocibina na depressão, auscultando a sua eficácia a nível sintomático, os seus efeitos adversos e contraindicações. Através da revisão de literatura foi possível verificar que, em conjunto com psicoterapia, uma elevada dose de psilocibina é capaz de suscitar benefícios clínicos rápidos e sustentados, sem efeitos adversos significativos.

Palavras-Chave

Psilocibina; Depressão; Alucinogénios; Terapêutica não farmacológica.

Abstract

Psilocybin is an indolic alkaloid present in *Psilocybe* mushrooms and is often known for its hallucinogenic properties. This substance acts in the brain at the level of serotonin receptors, causing transient effects in terms of cognition, perception and emotion. Currently, this substance has been involved in several studies that have demonstrated its safety and therapeutic efficacy in some neuropsychiatric diseases, such as depression.

The primary goal of this work was to analyse the impact of psilocybin on depression, considering its symptomatic effectiveness, its adverse effects and its contraindications. Through the literature review, it was possible to verify that, in association with psychotherapy, a high dose of psilocybin induces rapid and sustained clinical benefits, without adverse effects.

Keywords

Psilocybin; Depression; Hallucinogenic; Non-pharmacological therapy.

Índice

Agradecimentos.....	iii
Prefácio.....	v
Resumo.....	vii
Palavras-Chave.....	vii
Abstract.....	ix
Keywords.....	ix
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
1. Introdução.....	1
1.1 Psilocibina: contexto histórico, composição química, obtenção e biossíntese.....	1
1.2 Mecanismo de ação, farmacocinética e janela terapêutica da psilocibina.....	3
1.2.1. Mecanismo de Ação.....	3
1.2.2. Farmacocinética e Janela Terapêutica.....	5
1.3 Depressão: epidemiologia, fisiopatologia e terapêutica.....	6
2. Metodologia.....	13
3. Resultados.....	15
3.1. Ensaio randomizados com placebo.....	15
3.1.1. Caracterização dos tipos de intervenção.....	15
3.1.2. Impacto da utilização terapêutica da psilocibina na depressão.....	17
3.1.2.1. Efeitos terapêuticos positivos.....	17
3.1.2.2. Efeitos adversos.....	19
3.2. Ensaio não randomizados sem placebo.....	20
3.2.1. Caracterização dos tipos de intervenção.....	20
3.2.2. Impacto da utilização terapêutica da psilocibina na depressão.....	23
3.2.2.1. Efeitos terapêuticos positivos.....	23
3.2.2.2. Efeitos adversos.....	26
4. Discussão.....	27

4.1. Ensaio randomizado com placebo	27
4.1.1. Achados positivos.....	27
4.1.2. Achados negativos	28
4.2. Ensaio não randomizado sem placebo	29
4.2.1. Achados positivos	29
4.2.2. Achados Negativos	32
5. Guia terapêutico	35
6. Conclusão	39
Referências Bibliográficas	41

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura molecular da psilocibina ^(7: p.4)	1
Figura 2. Estrutura molecular da psilocina e serotonina ^(8: p.52)	2
Figura 3. Biossíntese de psilocibina e psilocina ^(10: p8281)	2
Figura 4. Evolução da prevalência e DALYs associados à depressão a nível mundial ⁽²⁵⁾	6
Figura 5. Evolução de indicadores associados à depressão em Portugal ⁽²⁷⁾	7
Figura 6. Fluxograma do estudo de revisão sobre o impacto clínico da psilocibina na depressão	13

Lista de Tabelas

Tabela 1. Alterações neurofisiológicas associadas à depressão e respetivo curso/manifestação da doença ^(4, 6, 9, 23, 28)	9
Tabela 2. Caracterização resumida dos ensaios clínicos randomizados	16
Tabela 3. Caracterização resumida dos ensaios clínicos randomizados	22
Tabela 4. Resumo da comparação entre a psilocibina e os antidepressivos convencionais ^(12, 15, 21, 26, 42)	32
Tabela 5. Esquema temporal do plano de ação ^(6, 12, 15, 16, 21, 26, 28, 41-43)	37

Lista de Acrónimos

5-HT	<i>5-hydroxytryptamine receptors</i>
11D-ASC	<i>11-Dimension Altered States of Consciousness Questionnaire</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BOLD-fMRI	<i>Blood-oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging</i>
BPM	Batimentos por minuto
CBF	<i>Cerebral blood flow</i>
DALYs	<i>Disability-adjusted life years</i>
DEER-T	<i>Dynamic Emotional Face Recognition Baseline</i>
DMN	<i>Default mode network</i>
ECG	Eletrocardiograma
GAF	<i>Global Assessment of Functioning</i>
GRID-HAMD-17	<i>17-item GRID Hamilton Rating Scale for Depression</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAM-A	<i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
INE	Instituto Nacional de Estatística
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
mGluR2	<i>Metabotropic glutamate receptor 2</i>
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NEO-PI-R	<i>Revised NEO Personality Inventory</i>
NR-6	<i>Nature Relatedness Scale</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
PANAS	<i>Positive and Negative Affect Schedule</i>
PKC	<i>Protein kinase C</i>
PLA2	<i>Phospholipase A2</i>
PLCβ	<i>Phospholipase C-beta</i>
PPQ-5	<i>Political Perspective Questionnaire</i>
QIDS-SR-16	<i>16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report</i>
RRS	<i>Ruminative Response Scale</i>
RSFC	<i>Resting-state functional connectivity</i>
SHAPS	<i>Snaith-Hamilton Pleasure Scale</i>
SSRIs	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>
TNF-α	<i>Tumour Necrosis Factor α</i>
TRD	<i>Treatment-resistant depression</i>

1. Introdução

1.1 Psilocibina: contexto histórico, composição química, obtenção e biossíntese

Algumas plantas e fungos são utilizados há milhares de anos na cura de doenças e em cerimônias religiosas, tendo sido o isolamento das substâncias presentes nestes que providenciou o desenvolvimento de “drogas” psicadélicas, como a psilocibina⁽¹⁾.

Assim, o termo “psicadélico” nasceu em 1957, utilizado por Humphrey Osmond para nomear uma classe de substâncias capazes de provocar alterações a nível da percepção, pensamento e humor⁽²⁾. Outro termo utilizado para nomear estas substâncias é “enteógenos”, isto é, “despertar Deus interiormente” devido à espiritualidade e “expansão da mente” experienciada pelos seus utilizadores⁽³⁾.

Ainda em 1957, Robert G. Watson introduziu os cogumelos alucinogénios na sociedade Ocidental⁽⁴⁾ no entanto apenas em 1959 é que a psilocibina e o seu metabólito ativo, a psilocina, foram isolados por Albert Hofmann^(5, 6). Até 1970, a psilocibina foi então produzida pela *Sandoz* e comercializada para pesquisa clínica sob o nome de “*Indocybin*”^(5, 6) tendo sido posteriormente classificada como uma substância Classe I e, conseqüentemente, retirada do mercado⁽⁶⁾. Só no final dos anos 90 é que se reiniciaram os estudos com seres humanos de forma a explorar e caracterizar os efeitos neuropsicológicos da psilocibina⁽⁴⁾.

A psilocibina (4-fosfoloxi-N, N-dimetiltriptamina) (Figura 1⁽⁷⁾) produzida naturalmente nos cogumelos do género *Psilocybe*⁽⁸⁾ é a pró-droga da psilocina (4-hidroxicimetiltriptamina), uma molécula instável⁽⁹⁾, estruturalmente semelhante à serotonina, como podemos observar na Figura 2^(6, 8), e que atravessa a barreira hematoencefálica⁽¹⁾, cujo alvo são os recetores de serotonina (5-HT)⁽¹⁰⁾. Esta substância é um alcaloide triptamínico⁽¹⁾ e, tal como todos os outros psicadélicos serotoninérgicos, tem uma estrutura indólica⁽⁷⁾.

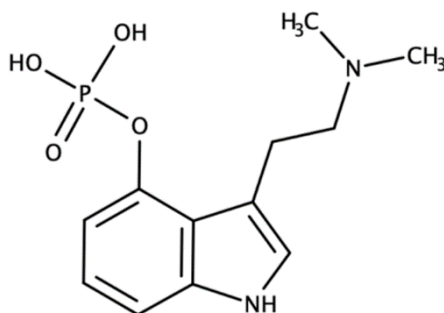


Figura 1. Estrutura molecular da psilocibina ^(7: p.4)

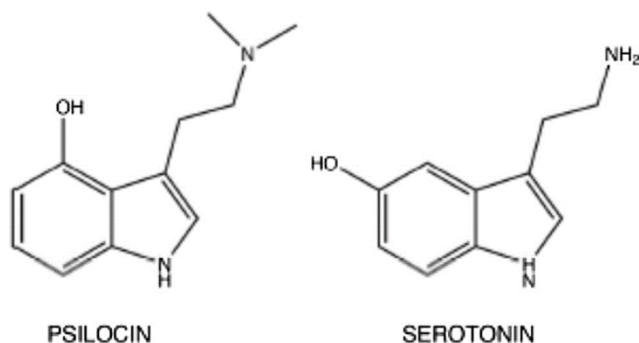


Figura 2. Estrutura molecular da psilocina e serotonina (8: p.52)

Nos cogumelos do género *Psilocybe* a biossíntese da psilocibina é iniciada pela fosforilação de 4-hidroxitriptamina em norbaeocistina, reação catalisada pela enzima PsiK quinase⁽¹⁰⁾. De seguida, a enzima PsiM metiltransferase catalisa a metilação de norbaeocistina em psilocibina. Ainda, a enzima PsiK quinase também é responsável pela desfosforilação da psilocibina em psilocina. Toda este processo é observável na Figura 3⁽¹⁰⁾.

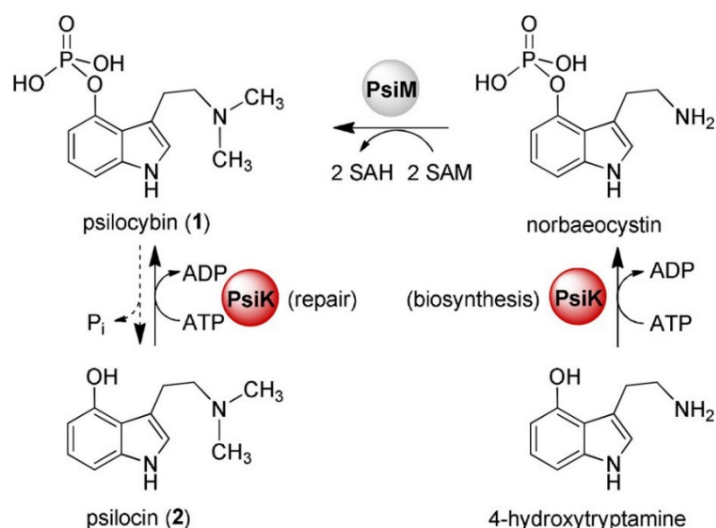


Figura 3. Biossíntese de psilocibina e psilocina (10: p8281)

Assim, a enzima PsiK quinase tem função biossintética e protetora: por um lado participa na biossíntese de psilocibina com a conversão de 4-hidroxitriptamina em norbaeocistina; por outro lado catalisa uma reação de reparação com a fosforilação de psilocina em psilocibina, removendo estas moléculas instáveis e propensas a oligomerização⁽¹⁰⁾. Esta reação de reparação é importante uma vez que as psilocinas oligomerizadas se ligam a proteínas presentes no cogumelo, levando ao aparecimento de uma cor azulada e conseguinte dano irreversível do micélio saudável⁽¹⁰⁾.

A psilocibina pode ainda ser obtida por síntese biocatalítica *in vitro* com utilização de enzima heterólogas obtidas nos cogumelos *Psilocybe* que, em comparação com a abordagem *in vivo* (em hospedeiros unicelulares, por exemplo) que envolve procedimentos intensivos para remoção de lixo celular potencialmente tóxico, é a abordagem preferível⁽¹⁰⁾.

Assim, a primeira síntese biocatalítica combinada de psilocibina foi levada a cabo por *Fricke et al.*, utilizando psilocibina obtida em cogumelos *Psilocybe cubensis* e enzimas PsiK quinase produzidas em *E. coli* KRK, transformada com plasmídeos de expressão pJF23⁽¹⁰⁾. Este procedimento *in vitro* combinou o acesso a psilocibina sintética com a conversão quantitativa livre de produto secundário numa etapa subsequente, eliminando o processo de hidrogenólise dependente de metais pesados⁽¹⁰⁾.

Com este estudo, concluiu-se que a PsiK ativa é monomérica, ou seja, possui apenas um sítio de ligação ao substrato, e que apresenta uma cinética sigmoide ao aumento das concentrações de psilocina e 4-hidroxitriptamina, característica de cooperatividade positiva⁽¹⁰⁾. Para além disto, constatou-se que a atividade da PsiK quinase é dependente de magnésio (Mg²⁺) e que o seu *turnover* ótimo é quando temos um pH de 7 e uma temperatura de 40 graus Celsius⁽¹⁰⁾.

1.2 Mecanismo de ação, farmacocinética e janela terapêutica da psilocibina

1.2.1. Mecanismo de Ação

Como referido na secção anterior, a psilocibina é um agonista dos recetores de serotonina com afinidade para os subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ e 5-HT₇⁽¹¹⁾. Por sua vez, a psilocina tem maior afinidade para os subtipos 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C} e menor afinidade para o subtipo 5-HT_{2A}⁽¹⁾. É ainda de salientar que nem a psilocibina nem a psilocina têm afinidade para os recetores de dopamina D₂⁽¹⁾. Assim, durante os próximos parágrafos irei apenas falar sobre os recetores do subtipo 5-HT_{2A} por serem aqueles em que a psilocibina tem uma ação preferencial⁽¹²⁾.

O subtipo 5-HT_{2A}, tal como os outros recetores 5-HT₂, é um recetor metabotrópico que está acoplado a uma proteína G_{q/11}⁽⁷⁾. A ligação da serotonina a estes recetores leva à ativação da fosfolipase Cβ (PLCβ) com consequente aumento da concentração de cálcio intracelular e ativação da proteína quinase C (PKC)⁽⁷⁾. Por sua vez, isto gera correntes elétricas excitatórias pós-sinápticas e ativa a proteína quinase ativada por mitogénio (MAPK)⁽⁷⁾. Para além disto, a ativação destes recetores provoca a inibição dos recetores de glutamato metabotrópicos tipo 2 (mGluR2), com libertação de glutamato, provocando também a inibição da fosfolipase A2 (PLA2)^(7, 13).

Apesar da semelhança química estrutural entre a serotonina e a psilocina, a psilocina apresenta uma diferença significativa: estimula a PLA2⁽⁷⁾. Esta estimulação é alcançada pela estabilização do recetor 5-HT_{2A} numa conformação diferente com ligação preferencial à proteína G_{i/o} do heterocomplexo proteico G⁽⁷⁾. Assim, verificou-se que a psilocina ativa a PLA2 com uma potência trinta vezes superior à potência com que ativa a PLCB⁽⁷⁾. Para além desta diferença, também se verificou que a ativação dos recetores 5-HT_{2A} por estes compostos psicadélicos conduz à ativação da proteína mTOR e ao aumento do comprimento dos neurónios, do número de espinhas dendríticas e da complexidade geral da rede neuronal⁽⁷⁾.

Os recetores 5-HT_{2A} distribuídos pelo sistema nervoso central são expressos significativamente a nível do claustró, do córtex pré-frontal medial, do núcleo reticular do tálamo e da amígdala⁽¹⁴⁾ e estão envolvidos, entre outros, na regulação do humor, ansiedade, cognição e alimentação⁽¹⁾. A ativação destes recetores corticais estimula a libertação de glutamato, a síntese de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no córtex pré-frontal e a expressão de c-Fos nos córtices cingulados pré-frontais e anteriores, incrementando a atividade elétrica cortical e a neuroplasticidade⁽¹³⁾. Ainda, a supressão da excitabilidade das células de rafe no tronco cerebral por estas substâncias psicadélicas também incrementa a excitação dos neurónios corticais⁽¹⁴⁾.

Todo este processo induzido pela psilocibina é responsável por alterações do funcionamento cerebral tais como a desintegração de redes neuronais e o aumento da entropia cortical e da comunicação inter-regional⁽¹⁵⁾. Estas alterações são subjacentes ao chamado “estado psicadélico agudo”⁽¹⁵⁾ durante o qual se pode observar uma diminuição transitória na conectividade e integridade funcional da Rede Cerebral Padrão (DMN)⁽⁹⁾, uma rede neuronal que é constituída pelo córtex pré-frontal medial, pelo córtex cingulado posterior, pelo hipocampo e pelo córtex parietal inferior⁽⁴⁾ e que é ativada quando um indivíduo reflete sobre si próprio e sobre os seus processos mentais autorreferenciais⁽¹⁾. Segundo alguns autores, esta desintegração cerebral aguda e transitória é a chave do efeito terapêutico da psilocibina pois permite que haja uma remodelação e reintegração neuronal subsequente, responsável pelo reinício do funcionamento cerebral normal⁽⁹⁾.

Em contrapartida, numa fase pós-aguda, observamos outras alterações do funcionamento cerebral despoletadas pelo uso de psilocibina, nomeadamente: aumento na conectividade da DMN; diminuição na conectividade funcional de repouso (RSFC) entre o córtex pré-frontal e o parahipocampo; diminuição na conectividade entre o córtex pré-frontal ventromedial e a amígdala direita com diminuição da sua inibição pelo córtex pré-frontal ventromedial e consequente aumento da sua reatividade; aumento da conectividade funcional entre o córtex pré-frontal ventromedial e os córtices occipitoparietais (córtex

intra- e supracalcarino e hipocampo); aumento da conectividade funcional entre a amígdala e os córtices occipitoparietais (córtex intra- e supracalcarino e hipocampo); diminuição do fluxo sanguíneo no córtex temporal e amígdala⁽¹⁵⁾; aumento da RSFC entre o córtex cingulado posterior e o córtex cingulado anterior subgenual⁽⁹⁾.

Por último, é de salientar que fármacos antagonistas dos recetores 5-HT_{2A}, como a risperidona ou a cetanserina, bloqueiam completamente os efeitos psicológicos e psicotrópicos da psilocibina quando administrados antes da sua utilização⁽⁴⁾.

1.2.2. Farmacocinética e Janela Terapêutica

Quando administrada oralmente, a psilocibina é absorvida a nível intestinal sendo transformada em psilocina tanto na mucosa intestinal como no fígado^(1, 4). Este processo de desfosforilação aumenta em 1,4 vezes a potência dos efeitos psicotrópicos, mas não é necessário para que estes efeitos ocorram⁽⁴⁾. De seguida, tanto a psilocibina (semivida plasmática de seis horas) como a psilocina (semivida plasmática de uma a três horas) são distribuídas por todos os tecidos, sendo que os seus efeitos surgem cerca de trinta a sessenta minutos após a sua administração e duram até seis horas após a mesma, com um pico de ação após duas a três horas^(1, 4, 16). Por último, estas substâncias sofrem um processo de glucuronidação hepática, sendo posteriormente excretadas na urina (65%) e nas fezes (15-20%)⁽⁴⁾.

A dose oral efetiva de psilocibina varia entre as 0,045mg/kg e as 0,429mg/kg⁽⁸⁾, sendo que doses moderadas a altas, ou seja, doses superiores a 0,285 mg/kg, provocam experiências bastante significativas⁽¹⁷⁾ com alteração do estado de consciência, aumento do grau de introspeção e experiências hipnagógicas, tais como ilusões, sinestesia e distorção do espaço temporal⁽¹⁾. Assim, num ensaio clínico realizado por *Carhart-Harris et al.*, a intensidade subjetiva da experiência com duas doses orais diferentes de psilocibina foi avaliada pelos indivíduos, numa escala de 0 a 1: uma dose “baixa” (10 mg), que despoletou uma experiência de intensidade 0,51, e uma dose alta (25 mg), que despoletou uma experiência de intensidade 0,75⁽¹⁶⁾, ou seja, a dose mais elevada provocou uma maior intensidade subjetiva da experiência sugerindo que quanto maior a dose, mais intensa e significativa parece ser a experiência.

Em termos práticos, a janela terapêutica da psilocibina situa-se entre os 4 mg/70 kg e os 30 mg/70 kg^(1, 18): doses muito superiores podem levar a hipertermia, falência respiratória e coma⁽⁴⁾; doses inferiores a muito inferiores não induzem uma experiência psicotrópica⁽¹⁹⁾. Relativamente à ingestão de doses inferiores às consideradas psicotropicamente ativas, alguns autores defendem que estas podem despoletar os benefícios terapêuticos da

psilocibina quando administradas de uma forma mais regular e rotineira (microdosagem) sem intenção de atingir o estado psicadélico agudo⁽²⁰⁾.

Por último, uma vez que esta substância não interage com o sistema dopaminérgico, o seu potencial de abuso e dependência é muito baixo^(21, 22) apesar de ser uma substância suscetível a taquifilaxia, ou seja, suscetível a uma diminuição do seu efeito com utilizações repetidas por desregulação dos recetores 5-HT_{2A}^(6, 22). Para além disto, o rácio de toxicidade da psilocibina, ou seja, a dose letal estimada num rácio de dose terapêutica estimada, é igual ou superior a 1000, enquanto outras substâncias como o álcool e a fluoxetina têm um rácio de toxicidade de 10 e 100, respetivamente⁽⁵⁾.

1.3 Depressão: epidemiologia, fisiopatologia e terapêutica

A perturbação depressiva, mais comumente conhecida como depressão, é uma patologia bastante heterogénea que resulta da combinação de défices afetivos, cognitivos e psicomotores, sendo que esta heterogeneidade se deve não só à enorme variabilidade das formas de apresentação e gravidade dos sintomas como também aos diferentes mecanismos fisiopatológicos e fatores que a desencadeiam⁽²³⁾. Atualmente, estima-se que cerca de 350 milhões de indivíduos padeçam desta patologia o que acarreta uma elevada carga socioeconómica, com as taxas de desemprego e diminuição da produtividade laboral a contribuir grandemente para os custos indiretos⁽²⁴⁾.

A prevalência e morbilidade associadas à depressão têm vindo a aumentar progressivamente ao longo dos últimos anos, como se pode observar na Figura 4⁽²⁵⁾: em 2019 estimava-se que cerca de 3,76% da população mundial, ou seja, quase 280 milhões de indivíduos, sofria de depressão. Ainda em 2019, esta patologia estava associada a uma

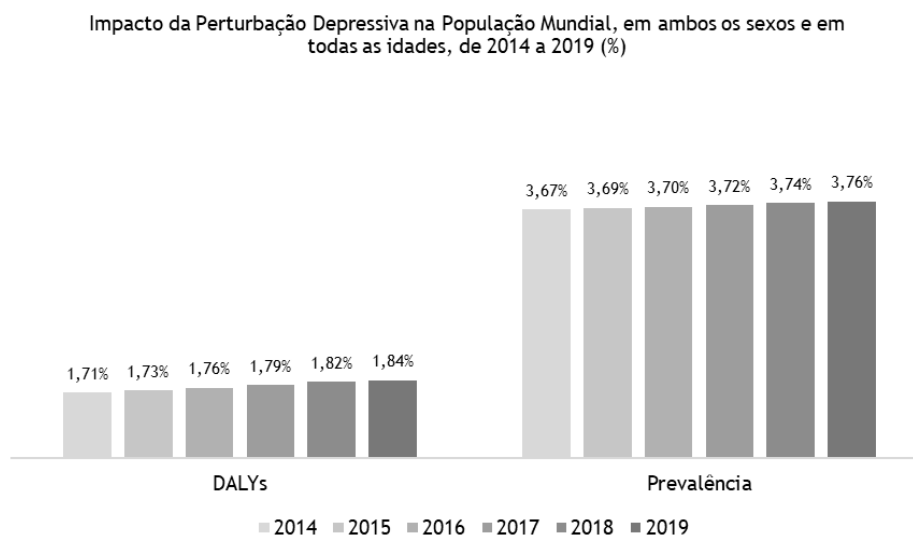


Figura 4. Evolução da prevalência e DALYs associados à depressão a nível mundial⁽²⁵⁾

percentagem de anos de vida ajustados à incapacidade (DALYs) de 1,84%⁽²⁵⁾, tendo sido classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o quarto principal contribuinte para a carga global de doença⁽²⁶⁾. De salientar que a evolução destes indicadores também tem vindo a ser observada em Portugal sendo que, segundo os dados do Instituto Nacional de Estatística (INE), no mesmo ano, 12,06% da população portuguesa com mais de quinze anos de idade estava diagnosticada com depressão e 8,58% da mesma amostra mantinha um consumo habitual de medicamentos prescritos para a depressão (Figura 5)⁽²⁷⁾.

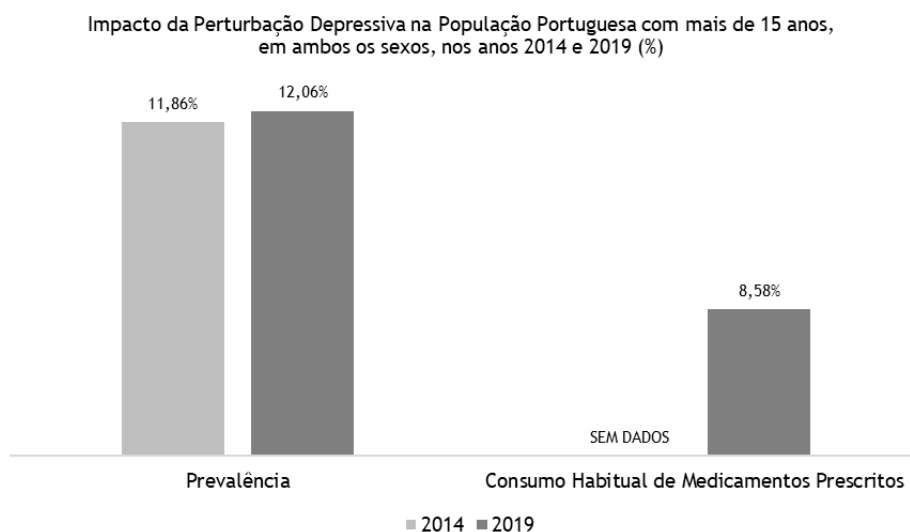


Figura 5. Evolução de indicadores associados à depressão em Portugal ⁽²⁷⁾

As principais manifestações clínicas associadas à depressão são: **humor deprimido**, **anedonia** (diminuição da capacidade de sentir prazer ou interesse associada a diminuição do impulso motivacional; afeta cerca de 70% dos indivíduos), **alterações do padrão cognitivo**, tais como a ruminação (pensamento compulsivamente focado nas emoções negativas com consequente diminuição da autoestima e manutenção de pensamentos de culpa e impotência; fator de risco para recaída e recorrência de episódios depressivos), **associadas a preconceitos afetivos negativos no processamento de estímulos emocionais** (por exemplo, défice global no processamento de emoções através de expressões faciais), **alterações da psicomotricidade** (hipo- ou hiperatividade), **diminuição da libido**, **alterações do apetite e/ou peso**, **défices cognitivos** (diminuição da concentração, défices mnemónicos e executivos), **fadiga**, **distúrbios do sono** (afetam cerca de 80% dos indivíduos; associados a maior risco de recaídas e recorrência) e **tendência suicida**^(2, 7, 12, 15, 19, 24, 28). Podemos observar muitas vezes esta sintomatologia em concomitância com perturbações de uso de substâncias (por exemplo, nicotina), perturbações de ansiedade e dor crónica⁽²⁹⁾.

Para além disto, a perturbação depressiva, quando em associação com outras patologias, pode ser um fator de risco independente para morte precoce uma vez que condiciona a adesão terapêutica, prolonga o tempo de internamento e diminui a qualidade de vida do indivíduo, elevando o risco de suicídio e diminuindo as taxas de sobrevivência^(6, 28).

A etiologia desta patologia permanece indefinida, no entanto, vários estudos referem algumas alterações neurofisiológicas encontradas em indivíduos com perturbação depressiva que parecem estar envolvidas na sua fisiopatologia, tais como, (1) diminuição significativa da espessura cortical do córtex orbito-frontal bilateral, da *pars opercularis* esquerda (superfície lateral do córtex frontal) e do giro lingual esquerdo, com diminuições menos significativas no giro fusiforme esquerdo, no córtex temporal superior e nas áreas orbitais rostral, medial e caudal⁽²³⁾, (2) aumento significativo da espessura cortical do giro supramarginal esquerdo, com aumentos menos significativos no giro parietal inferior esquerdo⁽²³⁾, (3) hiperatividade do sistema cortico-límbico-estriatal esquerdo, a nível das áreas límbicas e dos córtices pré-frontal e temporal, da amígdala e da DMN^(6, 15, 23), (4) diminuição da conectividade funcional entre a amígdala e o córtex pré-frontal e do RSFC entre o hipocampo e a DMN^(9, 15), (5) aumento do RSFC entre o parahipocampo e o córtex pré-frontal, da expressão cortical do recetor 5-HT_{2A} e do fluxo sanguíneo cerebral (CBF) de repouso do córtex cingulado anterior subgenual e da amígdala^(6, 9).

Paralelamente, foram encontradas relações entre algumas destas alterações neurofisiológicas e o curso e manifestações da doença, nomeadamente: a diminuição da espessura cortical do córtex orbito-frontal bilateral parece estar relacionada com o risco de recorrência de episódios depressivos, com o grau de severidade dos sintomas e com o desenvolvimento de anedonia e lentificação psicomotora⁽²³⁾; a diminuição da espessura cortical do giro lingual esquerdo parece estar relacionada com a severidade dos sintomas⁽²³⁾; o aumento da espessura do giro supramarginal esquerdo parece estar relacionado com o risco de desenvolvimento da doença, com a severidade dos sintomas e com a resposta à terapêutica⁽²³⁾; a hiperatividade do sistema cortico-límbico-estriatal parece estar relacionada com o desenvolvimento de anedonia, lentificação psicomotora, ansiedade e distúrbios do sono⁽²³⁾; a hiperatividade da amígdala, principalmente em resposta a estímulos negativos, parece estar relacionada com o hiperfoco para estímulos ambientais e sociais negativos com consecutivo bloqueio dos estímulos positivos e, por conseguinte, manutenção do humor depressivo e ruminante^(6, 28); a hiperatividade da DMN pode contribuir para a manutenção de pensamentos autorreferenciais negativos⁽²⁸⁾; o grau de diminuição do RSFC entre o hipocampo e DMN parece estar relacionado com o desenvolvimento de défices de memória autobiográfica⁽⁹⁾; e, por último, o aumento da expressão cortical do recetor 5-HT_{2A}, principalmente a nível do córtex pré-frontal, parece

estar relacionado com o risco de suicídio⁽⁴⁾. Todas estas correspondências se encontram resumidas na Tabela 1^(4, 6, 9, 23, 28).

Tabela 1. Alterações neurofisiológicas associadas à depressão e respetivo curso/manifestação da doença ^(4, 6, 9, 23, 28)

Alterações Neurofisiológicas		Risco de desenvolvimento da doença	Risco de recorrência	Severidade dos sintomas	Resposta à terapêutica	Sintomas Específicos
Diminuição da espessura cortical	Córtex orbito-frontal bilateral		X	X		X
	Giro lingual esquerdo			X		
Aumento da espessura cortical do giro supramarginal esquerdo		X		X	X	
Hiperatividade neural	Sistema cortico-límbico-estriatal					X
	Amígdala					X
	DMN					X
Diminuição do RSFC entre o hipocampo e DMN						X
Aumento da expressão cortical do recetor 5-HT _{2A}						X

Ainda dentro dos fatores fisiopatológicos que levam ao desenvolvimento da perturbação depressiva, certos indivíduos apresentam uma tendência elevada para experienciar emoções negativas, aumentando a sua vulnerabilidade a fatores stressantes, e esta exposição a stress crónico parece ser também um fator desencadeante de grande importância⁽³⁰⁾. Deste modo, a exposição a stress crónico promove a dessensibilização dos recetores de 5-HT_{2A} que, por sua vez, leva a uma redução da neurotransmissão serotoninérgica com conseqüente aumento da ansiedade e agressividade em resposta a estímulos afetivos^(4, 7). Por outro lado, o stress crónico também promove a hiperatividade do sistema hipotálamo-hipófise-suprarrenais o que implica um aumento nos níveis de cortisol basal e um défice na recaptção do glutamato pelos astrócitos com conseqüente excesso de estimulação glutamatérgica e promoção de um estado neuro-inflamatório^(4, 11). Por conseguinte, é possível verificar a elevação significativa de citocinas periféricas, como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α), em indivíduos com depressão,

estando este estado inflamatório basal elevado associado a uma maior resistência à terapêutica^(2, 11).

Assim, existem diversas formas de apresentação da depressão que variam entre si nas diferentes conjugações das manifestações clínicas supracitadas e grau de severidade das mesmas tal como existem diversas terapêuticas antidepressivas. No entanto, ainda existem situações em que estas terapêuticas não são eficazes no controlo sintomático (por exemplo, défices cognitivos, anedonia e distúrbios de sono são tipicamente refratários aos tratamentos de primeira linha)^(5, 24). Posto isto, 30 a 60% dos indivíduos com Transtorno Depressivo Major desenvolvem depressão resistente ao tratamento (TRD) (ausência de resposta a dois ciclos de tratamento adequados com diferentes classes de antidepressivos), o que está associado a um défice funcional mais prolongado derivado da maior duração e gravidade de sintomas sendo, conseqüentemente, a principal forma de apresentação da depressão responsável pela sua elevada carga de doença⁽²⁶⁾.

Os fármacos antidepressivos comercializados atualmente atuam como agonistas ou antagonistas de recetores monoaminérgicos desencadeando um aumento da concentração sináptica de monoaminas como a serotonina, a norepinefrina ou a dopamina^(7, 13). Desta forma, os fármacos de primeira linha utilizados atualmente atuam como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs), sendo a sertralina, o escitalopram ou a paroxetina exemplos destes fármacos⁽²⁶⁾. Esta classe de fármacos é responsável, a nível cerebral, por desregular o recetor 5-HT_{2A}, diminuindo a sua densidade cortical⁽²⁸⁾ e por ativar os recetores 5-HT_{1A} pós-sinápticos, diminuindo, por consequência, a ativação da amígdala em resposta a estímulos emocionais⁽²¹⁾. A nível sintomático, os SSRIs melhoram o humor regulando a capacidade emocional do indivíduo através de alteração de domínios da personalidade (redução do Neuroticismo e aumento da Extroversão), da correção do enviesamento afetivo negativo e da moderação de respostas emocionais^(12, 15, 26). Todavia, a farmacoterapia de primeira linha apenas induz resposta terapêutica num terço dos indivíduos e remissão em 30-40% dos indivíduos, sendo muitas vezes ineficaz^(23, 31, 32). Não havendo resolução dos sintomas com estes tratamentos pode optar-se por proceder ao *switch* terapêutico, por aumentar a dose do fármaco atual ou combinar diferentes fármacos, sendo que estas duas últimas opções acarretam um maior risco de toxicidade⁽⁶⁾. Caso estas opções também não sejam eficazes podem ser ponderadas técnicas de neuroestimulação, tais como, a terapia electroconvulsiva, a estimulação cerebral profunda ou a estimulação magnética transcraniana^(6, 32, 33). Apesar de todas as terapêuticas disponíveis, ainda observamos uma percentagem elevada (20%) de indivíduos que são resistentes a qualquer tipo de intervenção terapêutica⁽¹⁶⁾.

Para além das opções farmacológicas, existem outras opções não farmacológicas, nomeadamente a psicoterapia, que podem ser utilizadas como tratamento inicial ou como reforço da terapia farmacológica^(33, 34), sendo que a combinação da psicoterapia com um fármaco antidepressivo é mais eficaz do que qualquer uma das opções individualmente⁽³⁴⁾. A psicoterapia é então uma intervenção individualizada baseada em princípios psicológicos cujo objetivo passa por reduzir ou melhorar os sintomas, melhorar o funcionamento, mudar pensamentos e comportamentos disfuncionais e capacitar o indivíduo para mudanças comportamentais⁽³⁵⁾. Atualmente, a terapia cognitivo-comportamental e a terapia interpessoal são as formas mais utilizadas na abordagem da perturbação depressiva, no entanto, a escolha específica de um tipo de psicoterapia depende da disponibilidade e preferência do doente, não havendo diferença significativa comprovada na eficácia dos vários tipos de psicoterapia^(33, 34). Apesar de tudo, indivíduos com TRD podem recusar esta opção terapêutica, indivíduos numa fase inicial de tratamento podem abandonar esta opção e muitas vezes a psicoterapia pode não estar disponível ou não ser acessível aos indivíduos^(33, 34).

Concluindo, a terapêutica farmacológica convencional exige um uso crónico para alcançar alívio sintomático uma vez que estes fármacos apresentam um longo período de latência (duas a seis semanas) até ao início do seu efeito terapêutico^(31, 36). Este período de latência, em conjunto com a ocorrência de efeitos adversos (por exemplo, aumento de peso, disfunção sexual, alterações do trânsito gastrointestinal, etc.)^(11, 31), pode comprometer a adesão terapêutica, levando a um aumento da taxa de recaída e, conseqüentemente, da morbidade^(6, 28). Assim, estão a ser explorados novos psicoplastógenos, ou seja, substâncias que induzem alterações na plasticidade neuronal estrutural e funcional com conseqüente modulação das capacidades cognitivas, que atuem de uma forma rápida, tal como a psilocibina⁽⁷⁾ e que possam contrariar esta tendência.

2. Metodologia

A elaboração desta monografia baseou-se na revisão integrada de literatura, com análise da bibliografia recolhida, de forma a redigir um resumo do tema em causa que possa ser a base teórica científica para investigações e aplicações clínicas futuras. Para este efeito foi feita uma pesquisa na base de dados *PubMed* com as palavras-chave ("*Depression*" OR "*Depressive Disorder*" OR "*Depressive Disorder, Major*") AND ("*Psilocybin*" OR "*Psilocybine*" OR "*Psilocybin s*"), realizada entre Março e Junho de 2021.

Desta pesquisa resultaram 64 artigos, dos quais apenas foram incluídos aqueles que correspondiam aos seguintes critérios: (i) artigos de investigação ou de revisão (ii) escritos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola (iii) com texto integral disponível na internet e que apresentavam informações sobre (iv) perturbação depressiva e psilocibina, (v) aplicação de intervenções com psilocibina e/ou (vi) avaliação do impacto qualitativo e quantitativo da psilocibina na depressão. Com a aplicação destes critérios de inclusão foram excluídos 23 artigos.

Os restantes artigos foram submetidos a uma revisão integral do seu conteúdo, da qual resultaram 36 artigos elegíveis para a realização desta revisão. Para além destes 36 artigos, foram identificadas mais 7 referências através de pesquisa manual no motor de busca Google efetuada entre Janeiro e Abril de 2022. A Figura 6 representa o fluxograma desta pesquisa.

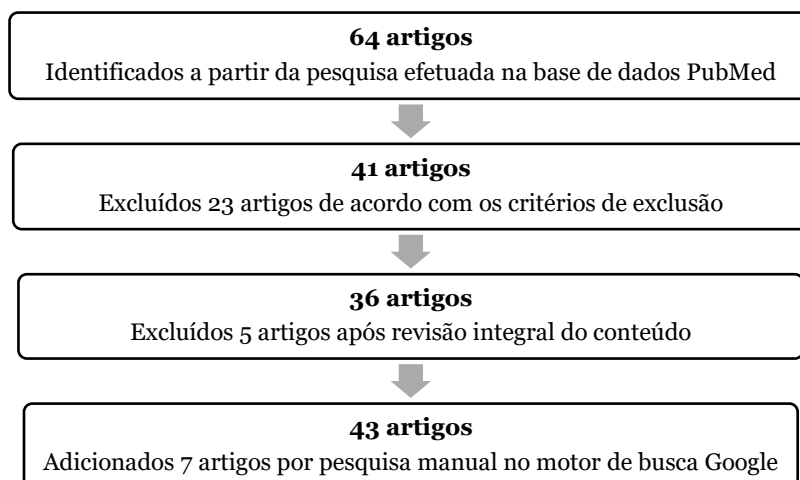


Figura 6. Fluxograma do estudo de revisão sobre o impacto clínico da psilocibina na depressão

De salientar que, para a elaboração dos capítulos Resultados e Discussão apenas foram utilizados artigos de investigação com intervenções em seres humanos, tendo sido feita a distinção entre ensaios randomizados com placebo e grupo de controlo (N=4) e ensaios não randomizados sem placebo ou grupo de controlo (N=9).

3. Resultados

Neste capítulo serão apresentados os resultados de ensaios clínicos cujo objetivo primordial foi avaliar o impacto da psilocibina na perturbação depressiva. Assim, serão descritos os resultados observados diferenciando os ensaios randomizados com placebo dos ensaios não randomizados sem placebo.

3.1. Ensaios randomizados com placebo

3.1.1. Caracterização dos tipos de intervenção

Os quatro ensaios clínicos randomizados revistos avaliaram os efeitos da psilocibina em humanos: um estudo avaliou o efeito em indivíduos saudáveis⁽³⁷⁾, dois estudos avaliaram o efeito em indivíduos com perturbação depressiva e/ou perturbação de ansiedade relacionados com cancro em fase terminal^(38, 39) e um estudo avaliou o efeito em indivíduos com diagnóstico de perturbação depressiva major moderada a grave⁽⁴⁰⁾.

Em relação ao modo de intervenção, os quatro ensaios clínicos revistos diferiram entre si não só quanto à dose de psilocibina utilizada como também quanto à substância utilizada no grupo de controlo. Em dois ensaios foi administrado placebo por via oral^(37, 39) ao grupo de controlo e baixas doses de psilocibina, também por via oral, ao grupo de teste: 0,16 mg/kg⁽³⁷⁾ e 0,3 mg/kg⁽³⁹⁾. Noutro ensaio⁽³⁸⁾ foi administrada psilocibina por via oral aos dois grupos: 22 ou 30 mg/70kg no grupo de teste e 1 ou 3 mg/70kg no grupo de controlo, sendo que esta dose baixa foi considerada como placebo. Por fim, no estudo mais recente⁽⁴⁰⁾ foi administrado inicialmente 25 mg de psilocibina por via oral seguido de placebo diário por via oral no grupo de teste e 1 mg de psilocibina seguida de 10 a 20 mg de escitalopram no grupo de controlo.

Relativamente aos instrumentos utilizados para avaliar o efeito terapêutico principal da psilocibina, no estudo realizado em indivíduos saudáveis⁽³⁷⁾ utilizaram a ressonância magnética funcional (BOLD-fMRI) para avaliar a ativação cerebral decorrente da toma de psilocibina associada a duas escalas: *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS) e *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI). Nos estudos realizados em pacientes com cancro em fase terminal foram utilizadas escalas como *GRID Hamilton Rating Scale for Depression* (GRID-HAMD-17), *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) associada a uma entrevista estruturada com diretrizes⁽³⁸⁾, *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Beck Depression Inventory* (BDI) e STAI⁽³⁹⁾. No estudo mais recente foi utilizado o *Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report* (QIDS-SR-16)⁽⁴⁰⁾.

Por último, é importante realçar que três destes estudos associaram apoio psicológico durante⁽³⁸⁾ ou psicoterapia após^(39, 40) a intervenção com psilocibina. Ainda, no ensaio realizado por *Carhart-Harris et al.* foram consideradas contraindicações e, conseqüentemente, critérios de exclusão as seguintes condições: história pessoal ou familiar próxima de psicose, história de tentativas de suicídio, suspeita ou diagnóstico de condição psiquiátrica pré-existente, condições de saúde clinicamente significativas e gravidez⁽⁴⁰⁾.

O modo de intervenção e os instrumentos utilizados para avaliação dos efeitos destes estudos encontram-se resumidos na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização resumida dos ensaios clínicos randomizados

Autor e Ano	Tipo de participantes	Número de Participantes	Idade	Sexo	Grupo de Teste	Grupo de Controlo	Instrumentos
Kraehenmann et al. (2015) ⁽³⁷⁾	Participantes saudáveis	N = 25	Idades entre os 24 e os 63 anos	16 homens e 9 mulheres	0,16 mg/kg de psilocibina	Placebo	BOLD-fMRI, PANAS, STAI
Griffiths et al. (2016) ⁽³⁸⁾	Participantes com diagnóstico de doença oncológica em fim de vida e diagnóstico de ansiedade e/ou perturbações do humor	N = 51	NI	NI	22 ou 30 mg/70kg de psilocibina	1 ou 3 mg/70kg de psilocibina	GRID-HAMD-17, HAM-A
Ross et al. (2016) ⁽³⁹⁾	Participantes com ansiedade ou depressão relacionadas a doença oncológica	N = 29	NI	NI	0,3 mg/kg de psilocibina	250 mg de niacina (Placebo)	HADS, BDI, STAI
Carhart-Harris et al. (2021) ⁽⁴⁰⁾	Participantes com depressão major moderada a severa, de longa duração	N = 59	Idades entre os 18 e os 80 anos	NI	25 mg de psilocibina + Placebo diário (celulose microcristalina)	1 mg de psilocibina + 10-20 mg de escitalopram	QIDS-SR-16, HAM-D-17, BDI, fMRI

NI – Não indicado

3.1.2. Impacto da utilização terapêutica da psilocibina na depressão

O objetivo dos quatro estudos acima descritos foi avaliar o potencial efeito antidepressivo e ansiolítico da psilocibina, sendo que três destes estudos avaliaram o impacto real da psilocibina na depressão⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ e o outro estudo avaliou o efeito fisiológico da psilocibina a nível cerebral⁽³⁷⁾. Os resultados destes estudos encontram-se descritos de seguida.

3.1.2.1. Efeitos terapêuticos positivos

No estudo realizado em indivíduos saudáveis⁽³⁷⁾ avaliou-se primariamente as zonas de ativação cerebral decorrentes da toma de psilocibina, tendo sido observada uma ativação preferencial dos giros lingual e fusiforme e dos lobos temporal e occipital bilateral apesar de nenhuma área ter sido ativada num grau significativamente maior em comparação com o placebo. Para além disto, não foi encontrada uma ativação preferencial nem do córtex motor primário nem da amígdala por esta substância⁽³⁷⁾. Neste mesmo estudo, quando se avaliou a resposta cerebral a imagens positivas, negativas e neutras, verificou-se que a psilocibina reduzia preferencialmente a ativação da amígdala direita em resposta a imagens negativas e neutras, reduzindo também, em menor grau, a ativação da amígdala esquerda em resposta apenas a imagens negativas⁽³⁷⁾. Por outro lado, observou-se um aumento significativo do humor positivo decorrente da toma de psilocibina, não tendo ocorrido nenhuma alteração a nível do humor negativo⁽³⁷⁾. Assim, constatou-se que a atenuação da atividade neuronal induzida pela psilocibina era provocada pela diminuição desta ativação em resposta a estímulos negativos e verificou-se uma relação significativa entre a mudança na reatividade da amígdala e a mudança no humor positivo, ou seja, observou-se uma correlação significativa entre a atenuação da atividade da amígdala e o aumento do humor positivo⁽³⁷⁾.

Os dois estudos realizados em indivíduos com depressão decorrente de cancro em fase terminal^(38, 39) mostraram uma resposta clinicamente significativa com redução e até remissão dos sintomas de depressão de forma imediata, substancial e duradoura. Para além deste efeito antidepressivo verificado^(38, 39), também se observou uma alteração significativa e positiva no humor e comportamento destes indivíduos.

No estudo realizado por *Griffiths et al.*⁽³⁸⁾, 92% dos indivíduos do grupo de teste apresentaram uma resposta clinicamente significativa no GRID-HAMD-17 após 5 semanas da toma de psilocibina, que se traduzia numa redução igual ou superior a 50% relativamente ao valor de base nesta escala. Para além disso, 60% dos indivíduos do grupo de teste apresentaram uma remissão completa dos sintomas para a faixa normal no mesmo período de tempo, ou seja, apresentaram uma redução igual ou superior a 50% e uma pontuação igual ou inferior a 7 na escala de GRID-HAM-17 em relação ao valor de base⁽³⁸⁾. Ainda

quanto à avaliação realizada cinco semanas após a toma de psilocibina, os participantes reportaram mudanças positivas significativas nas suas atitudes em relação à vida e ao “eu”, no seu comportamento, no seu humor, nas suas relações sociais e na sua espiritualidade⁽³⁸⁾. Estas mudanças foram mais significativas e mais persistentes no grupo de teste, ao qual foi administrada psilocibina em doses elevadas, tendo-se mantido no acompanhamento feito aos seis meses⁽³⁸⁾. Deste modo, as experiências com psilocibina em doses elevadas foram avaliadas pelos pacientes como promotores de um significado pessoal e espiritual e de um bem-estar e satisfação com a vida consideravelmente superiores⁽³⁸⁾. Seis meses após a toma inicial da psilocibina, 79% dos indivíduos mantinham uma resposta clinicamente significativa e 71% dos indivíduos apresentava uma remissão completa e sustentada dos sintomas⁽³⁸⁾. Quanto ao grupo de controlo deste estudo⁽³⁸⁾, ao qual também foi administrado psilocibina, mas em doses que se julgariam clinicamente irrelevantes, 5 semanas após a toma desta substância, 32% destes indivíduos apresentavam uma resposta clinicamente significativa, ou seja, apresentavam uma redução igual ou superior a 50% relativamente ao valor de base no GRID-HAMD-17. Numa avaliação global, incluindo os dois grupos de indivíduos, observou-se uma resposta clínica significativa e uma remissão completa de sintomas em 78% e em 65% dos participantes, respetivamente, após seis meses⁽³⁸⁾.

No estudo realizado por *Ross et al.*⁽³⁹⁾, 83% dos indivíduos pertencentes ao grupo de teste apresentaram uma resposta clínica significativa imediata, com percentagens significativas de remissão completa de sintomas nas sete semanas após a dosagem de psilocibina. Na avaliação efetuada duas semanas após a toma da primeira dose de psilocibina já eram verificáveis melhorias a nível da qualidade de vida e do bem-estar espiritual, melhorias estas que se mantiveram na avaliação final efetuada após 6,5 meses⁽³⁹⁾. No acompanhamento de seis meses e meio foi verificada uma taxa de resposta antidepressiva de aproximadamente 60 a 80%⁽³⁹⁾. Neste ensaio constatou-se que a psilocibina produziu classificações significativamente maiores de efeitos positivos que se mantiveram após seis meses e meio, nomeadamente, a nível das atitudes sobre a vida e sobre si mesmo, da labilidade do humor, dos comportamentos (como por exemplo, aumento do altruísmo) e da espiritualidade⁽³⁹⁾. Ainda, 87% dos participantes relataram uma maior satisfação com a vida e um maior bem-estar atribuíveis à experiência vivida com a toma desta substância⁽³⁹⁾. Deste modo, a psilocibina produziu um efeito antidepressivo imediato e duradouro após a sua toma, levando a uma redução sintomática significativa e prolongada⁽³⁹⁾.

Quanto ao ensaio que comparou a psilocibina com o escitalopram⁽⁴⁰⁾, este demonstrou que, após seis semanas, 70% dos pacientes do grupo da psilocibina e 48% dos pacientes do grupo do escitalopram apresentavam uma resposta clínica significativa, ou seja, uma redução igual ou superior a 50% na pontuação do QIDS-SR-16 e 57% dos indivíduos no grupo da

psilocibina e 28% dos indivíduos no grupo do escitalopram apresentavam remissão clínica, ou seja, uma pontuação igual ou inferior a 5 no QIDS-SR-16. Apesar das diferenças nas percentagens de resposta clínica e remissão entre os grupos da psilocibina e do escitalopram avaliadas neste estudo, não se observou uma diferença significativa na alteração da pontuação inicial no QIDS-SR-16 após 6 semanas: $-8,0 \pm 1,0$ no grupo da psilocibina e $-6,0 \pm 1,0$ no grupo do escitalopram⁽⁴⁰⁾. Quando comparada com o escitalopram, a psilocibina produz efeitos adversos menos significativos e menos persistentes: o escitalopram provocava ansiedade, sonolência e boca seca em maior grau, quando comparado com a psilocibina⁽⁴⁰⁾. Para além disto, os efeitos adversos provocados pela psilocibina ocorreram tipicamente nas 24h após a toma e foram predominantemente cefaleias⁽⁴⁰⁾. No entanto, a percentagem de participantes que reportaram efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos: 87% no grupo da psilocibina e 83% no grupo do escitalopram⁽⁴⁰⁾. Por fim, em comparação com o escitalopram, a psilocibina estimulava uma melhoria perceptível a nível da capacidade de chorar e de sentir compaixão, emoções intensas e prazer⁽⁴⁰⁾.

3.1.2.2. Efeitos adversos

Os efeitos adversos provocados pela psilocibina ocorreram principalmente durante a sessão de toma desta substância. Estes eventos não foram graves e resolveram completamente após a sessão, ou seja, foram transitórios⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. É ainda de salientar que estes efeitos foram bem tolerados pelos participantes⁽³⁹⁾. Os principais efeitos adversos foram: aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, náuseas e vômitos, cefaleias, desconforto físico, desconforto e sofrimento psicológico, ansiedade e sintomas psicóticos⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Em três dos ensaios realizados⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ foram observados aumentos da frequência cardíaca e da pressão arterial. Num destes estudos foram observados episódios de pressão arterial sistólica elevada, ou seja, superior a 160 mmHg em 34% e 17% dos participantes do grupo de teste e do grupo de controlo, respetivamente, associados a um episódio de pressão arterial diastólica elevada, ou seja, superior a 100 mmHg, em 13% e 2% dos participantes na sessão com dose alta e na sessão com dose baixa de psilocibina, respetivamente⁽³⁸⁾. Estes efeitos cardiovasculares atingiram o seu pico aos 180 minutos e diminuíram em direção aos níveis basais durante o resto da sessão⁽³⁹⁾. Ainda quanto às alterações provocadas na pressão arterial e frequência cardíaca, estas foram observadas em 76% dos participantes no estudo realizado por *Ross et al.*⁽³⁹⁾. No grupo de teste o valor médio de pressão arterial foi de 142/83 mmHg e o pico médio de frequência cardíaca foi de 71 bpm aos 300 minutos⁽³⁹⁾. Assim, em comparação com o grupo de controlo, a psilocibina produziu diferenças estatisticamente significativas nestes parâmetros cardiovasculares⁽³⁹⁾.

Num dos estudos ocorreram náuseas e vômitos em 15% dos indivíduos do grupo de dose elevada de psilocibina, não tendo ocorrido nenhum destes efeitos nos indivíduos do grupo de baixa dose⁽³⁸⁾. Outro estudo também reportou a ocorrência destes eventos em 14% dos participantes⁽³⁹⁾.

As cefaleias foram um efeito adverso reportado por 28% dos participantes do estudo realizado por *Ross et al.*⁽³⁹⁾, tendo sido também o efeito adverso mais comum no estudo realizado por *Carhart-Harris et al.*⁽⁴⁰⁾. Ainda noutro estudo, apenas um participante, num total de 26 indivíduos, mencionou uma cefaleia leve com início no final da sessão com dose elevada de psilocibina e dois em onze participantes do mesmo grupo referiram cefaleia moderada após a sessão⁽³⁸⁾.

Num dos estudos realizados em doentes com perturbação depressiva associada a doença oncológica em fase terminal, 21% dos indivíduos do grupo de teste e 8% dos indivíduos do grupo de controlo reportaram desconforto físico de qualquer tipo⁽³⁸⁾. Ainda neste ensaio, a ocorrência de desconforto psicológico foi mencionada por 32% dos participantes do grupo de teste e por 12% dos participantes do grupo de controlo⁽³⁸⁾. Episódios transitórios de sofrimento psicológico foram mais frequentes no grupo de alta dose, tendo ocorrido durante a sessão⁽³⁸⁾.

17% dos participantes no estudo de *Ross et al.* experienciaram ansiedade com a toma de psilocibina⁽³⁹⁾, sendo que este efeito foi mais frequente no grupo de alta dose (26% dos participantes) do que no grupo de baixa dose (15% dos participantes) no estudo de *Griffiths et al.*⁽³⁸⁾.

Sintomas psicóticos transitórios ocorreram em 7% dos participantes de um dos ensaios: um caso de ideação paranoide e um caso de transtorno do pensamento⁽³⁹⁾. Noutro estudo, 2% dos participantes também tiveram um episódio de ideação paranoide⁽³⁸⁾. No entanto, não houve permanência de distúrbio da percepção, permanência de psicose^(38, 39), nenhum caso de abuso ou dependência da psilocibina, nem houve necessidade de hospitalização psiquiátrica⁽³⁹⁾. Nenhuma destas alterações, incluindo alterações da percepção visual, foi relatada nos participantes do estudo de *Carhart-Harris et al.*, possivelmente pela exclusão de indivíduos com condições psiquiátricas pré-existentes que os tornassem mais suscetíveis para experienciarem efeitos colaterais inaceitáveis⁽⁴⁰⁾.

3.2. Ensaios não randomizados sem placebo

3.2.1. Caracterização dos tipos de intervenção

Todos os nove ensaios clínicos não randomizados revistos avaliaram os efeitos da psilocibina em indivíduos com diagnóstico de perturbação depressiva moderada a severa

(definida como uma pontuação igual ou superior a 16 na escala GRID-HAMD-17) resistente ao tratamento^(9, 12, 15, 16, 21, 26, 41-43). Os participantes destes ensaios provieram da mesma amostra inicial de vinte indivíduos que não só foram submetidos a duas sessões com psilocibina (uma primeira sessão com 10 mg seguida de uma sessão com 25 mg de psilocibina após uma semana) como também beneficiaram de apoio psicológico antes, durante e após estas sessões^(9, 12, 15, 16, 21, 26, 41-43). Ademais, os critérios de exclusão utilizados foram similares nestes estudos tendo-se excluído sujeitos com história pessoal ou familiar próxima de perturbação psicótica, antecedentes pessoais de mania ou tentativa de suicídio associada a hospitalização e história atual de gravidez ou abuso de substâncias^(9, 12, 15, 16, 21, 26, 41-43).

Tendo como base a mesma amostra de indivíduos e o tipo de intervenção utilizada, estes ensaios diferiram entre si no principal resultado avaliado e, para tal, incluíram na sua análise um ou mais dos instrumentos pertencentes a um painel inicial que foi aplicado a todos os participantes. Este painel inicial contou com a utilização de escalas como BDI, QIDS-SR16, STAI, GRID-HAMD-17, *11 Dimension Altered States of Consciousness Questionnaire* (11D-ASC), *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), *Global Assessment of Functioning* (GAF) e *Snaith-Hamilton Pleasure Scale* (SHAPS), associadas à utilização da ressonância magnética funcional⁽¹⁶⁾. Alguns estudos utilizaram outros instrumentos, para além dos referidos anteriormente, tendo em conta a especificidade do seu objetivo principal: o ensaio realizado por *Mertens et al.* utilizou a *Ruminative Response Scale* (RRS) para avaliar a relação entre as alterações cerebrais induzidas pela psilocibina e as pontuações de ruminação⁽¹⁵⁾; o estudo descrito por *Roseman L et al.* recorreu ao *Revised NEO Personality Inventory* (NEO-PI-R) de forma a inferir as alterações provocadas por esta substância na personalidade⁽²⁶⁾; o ensaio levado a cabo por *Lyons et al.* adicionou as escalas *Nature Relatedness Scale* (NR-6) e *Political Perspective Questionnaire* (PPQ-5) de forma a avaliar o efeito da psilocibina na relação com a natureza e perspetiva política⁽⁴¹⁾; no estudo de *Stroud et al.* foi utilizada a *Dinamic Emotional Face Recognition Baseline* (DEER-T) de forma a estudar a alteração no processamento emocional induzida pela psilocibina⁽¹²⁾; e, por fim, *Kaelen et al.* associaram às escalas do painel inicial um questionário semiestruturado para caracterização da experiência musical com psilocibina⁽⁴³⁾.

Para além da diferença supracitada, dois destes ensaios clínicos não randomizados recrutaram indivíduos saudáveis com idades compatíveis às dos indivíduos testados, externos à amostra principal, de forma a avaliar se as alterações induzidas pela psilocibina se aproximariam dos níveis normativos^(12, 41). Estes “grupos de controlo” não foram expostos

a intervenções com psilocibina ou outras substâncias, mas foram submetidos aos mesmos instrumentos que os indivíduos do grupo de teste, no mesmo período de tempo^(12, 41).

O modo de intervenção e os instrumentos utilizados nestes estudos encontram-se resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Caracterização resumida dos ensaios clínicos randomizados

Autor e Ano	Tipo de participantes	Número de Participantes	Idade	Sexo	Grupo de Teste	Grupo de Controlo	Instrumentos
Mertens et al. (2020) ⁽¹⁵⁾	Indivíduos com perturbação depressiva moderada a severa resistente ao tratamento	N = 19	Média de 44,7 anos	13 homens e 6 mulheres	10 mg + 25 mg de psilocibina	NA	BOLD-fMRI, BDI, QIDS-SR16, STAI, RRS
Roseman L et al. (2018) ⁽²⁶⁾							NEO-PI-R, 11D-ASC, QIDS-SR16
Roseman et al. (2017) ⁽²¹⁾							BOLD-fMRI, BDI, QIDS-SR16, STAI
Lyons et al. (2018) ⁽⁴¹⁾	Participantes com perturbação depressiva moderada a severa resistente ao tratamento + Indivíduos saudáveis	N = 14	Média de 45,8 anos	9 homens e 5 mulheres		Nenhuma intervenção	GRID-HAMD-17, MADRS, QIDS-SR16, PPQ-5, NR-6
Carhart-Harris et al. (2017) ⁽⁹⁾	Indivíduos com perturbação depressiva moderada a severa resistente ao tratamento	N = 16	Média de 42,8 anos	12 homens e 4 mulheres		NA	BOLD-fMRI, QIDS-SR16
Carhart-Harris et al. (2016) ⁽¹⁶⁾		N = 12	Média de 42,6 anos	6 homens e 6 mulheres			BOLD-fMRI, GRID-HAMD-17, MADRS, GAF, QIDS-SR16, BDI, STAI, SHAPS, 11D-ASC
Carhart-Harris et al. (2017) ⁽⁴²⁾		N = 19	Média de 44,1 anos	13 homens e 6 mulheres			BOLD-fMRI, GRID-HAMD-17, GAF, QIDS-SR16, BDI, STAI, SHAPS, 11D-ASC
Stroud et al. (2017) ⁽¹²⁾	Participantes com perturbação depressiva moderada a severa resistente ao tratamento + Indivíduos saudáveis	N = 33	Média de 38,47 anos	22 homens e 11 mulheres		Nenhuma intervenção	QIDS-SR16, SHAPS, DEER-T
Kaelen et al. (2017) ⁽⁴³⁾	Indivíduos com perturbação depressiva moderada a severa resistente ao tratamento	N = 19	Média de 44,7 anos	13 homens e 6 mulheres		NA	QIDS-SR16, 11D-ASC, questionário sobre a experiência musical

NA – Não aplicável

3.2.2. Impacto da utilização terapêutica da psilocibina na depressão

O objetivo dos nove estudos acima descritos foi avaliar o potencial mecanismo terapêutico, e respetivo impacto, da psilocibina na perturbação depressiva, sendo que três destes ensaios avaliaram o seu efeito a nível cerebral em correlação com alterações das pontuações em escalas de severidade da doença^(9, 15, 21), três dos ensaios examinaram os seus efeitos antidepressivos a curto e longo prazo^(12, 16, 42), dois estudos analisaram os efeitos desta substância na personalidade e perspetivas individuais^(26, 41) e um dos estudos focou-se no resultado terapêutico proveniente da interação entre a música e a experiência psicadélica⁽⁴³⁾. Os resultados destes estudos encontram-se descritos de seguida.

3.2.2.1. Efeitos terapêuticos positivos

Os estudos realizados por *Mertens et al.* e *Roseman et al.* avaliaram primariamente o efeito pós-agudo da psilocibina nas zonas de ativação cerebral aquando do processamento de estímulos emocionais^(15, 21). Estes evidenciaram um aumento significativo da conectividade funcional entre a amígdala direita e áreas corticais visuais em resposta a rostos neutros, felizes e assustadores^(15, 21), tendo esta ativação sido mais significativa e sustentada para rostos assustadores a nível da amígdala direita e do giro temporal médio direito⁽²¹⁾. Ainda, a conectividade funcional entre o córtex pré-frontal ventromedial e as áreas corticais visuais também se tornou significativamente superior após a toma de psilocibina apesar de ter sido observada uma menor conectividade entre este córtex e a amígdala direita, o que estava associado a uma ativação superior da amígdala em resposta a rostos assustadores⁽¹⁵⁾. Por outro lado, no ensaio realizado por *Carhart-Harris et al.*, verificou-se a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral a nível da amígdala, o aumento da RSFC da DMN, o aumento da RSFC entre o córtex pré-frontal ventromedial e córtex parietal infero-lateral e, por fim, a diminuição da RSFC entre o parahipocampo e o córtex pré-frontal⁽⁹⁾.

Para além das alterações observadas na conectividade neuronal, no dia seguinte à toma de 25 mg de psilocibina verificou-se que 79% dos indivíduos apresentava uma resposta clinicamente significativa⁽²¹⁾, com uma pontuação média de $8,8 \pm 6,2$ no GRID-HAMD-17⁽⁹⁾. Esta redução dos sintomas depressivos correlacionou-se com o aumento da ativação da amígdala em resposta a rostos assustadores⁽²¹⁾ e com a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral na amígdala⁽⁹⁾, com maiores ativações e diminuições associadas a respostas mais significativas^(9, 21). Uma semana após esta dose, 63,2% dos indivíduos apresentava uma redução nas pontuações de BDI, sendo que 57,9% cumpria critérios de remissão⁽⁴⁵⁾. A redução dos sintomas depressivos visível neste ponto de controlo relacionou-se significativamente com o aumento da conectividade funcional entre o córtex pré-frontal ventromedial e as áreas visuais occipitoparietais, com a diminuição do RSFC entre o

parahipocampo e o córtex pré-frontal⁽⁹⁾ e com a maior ativação da amígdala em resposta a rostos assustadores⁽²¹⁾, diferenciando os indivíduos que obtiveram uma resposta clínica e/ou remissão clínica dos que não obtiveram estes resultados^(9, 21). Ainda na avaliação feita após uma semana, constatou-se uma diminuição considerável das pontuações no RRS e no STAI, ou seja, uma diminuição nos níveis de ruminação e ansiedade, que estava proporcionalmente associada à diminuição da conectividade entre o córtex pré-frontal ventromedial e a amígdala e ao aumento da conectividade entre o córtex pré-frontal ventromedial e as áreas visuais occipitoparietais, respetivamente⁽¹⁵⁾. Por último, após 5 semanas, 18 dos 19 indivíduos apresentavam uma redução dos sintomas depressivos apesar de apenas 47% dos participantes manter critérios de resposta clínica, com uma pontuação média de $10,9 \pm 4,8$ no QIDS-SR16⁽⁹⁾. Esta resposta clínica visível após 5 semanas não só foi prevista pelo aumento da RSFC entre o córtex pré-frontal ventromedial e o córtex parietal infero-lateral⁽⁹⁾ como também se relacionou com o grau de espiritualidade, *insight*, felicidade e sensação de unidade experienciados com as 25 mg de psilocibina⁽⁴²⁾.

Relativamente aos ensaios que examinaram o efeito antidepressivo da psilocibina, estes demonstraram que a psilocibina induzia uma redução na gravidade da depressão de forma rápida (resultados visíveis após uma semana) e sustentada (resultados mantidos até 3 a 6 meses)^(16, 42). Desta forma, após uma semana, todos os participantes apresentavam uma redução significativa nas pontuações das escalas BDI, QIDS-SR16, GRID-HAMD-17 (de destacar a redução significativa das pontuações obtidas nos parâmetros “disfunção sexual” e “suicídio” desta escala), SHAPS e STAI^(16, 42) sendo que 67% apresentava critérios de remissão completa, isto é, uma pontuação igual ou inferior a 9 no BDI⁽¹⁶⁾. A redução das pontuações em algumas destas escalas (BDI, STAI, QIDS-SR16, SHAPS) manteve-se até aos 3 meses, momento em que 58% dos indivíduos apresentava critérios de resposta clínica, ou seja, redução de 50% na pontuação do BDI, e 42% mantinha critérios de remissão^(16, 42). De salientar que apenas um indivíduo em 12 participantes contactou os psiquiatras durante este período por deterioração do seu estado clínico⁽¹⁶⁾. Na avaliação efetuada aos 6 meses, verificou-se a manutenção da redução das pontuações nas escalas BDI, STAI e QIDS-SR16, com apenas três indivíduos a entrar em recaída⁽⁴²⁾. Para além do efeito antidepressivo verificado, também se observou uma alteração significativa e positiva no processamento emocional destes indivíduos: após a toma de psilocibina os indivíduos apresentavam uma redução significativa do tempo de reação a expressões faciais emotivas, exibindo tempos de reação sobreponíveis aos de indivíduos saudáveis, para todo o tipo de emoções⁽¹²⁾. Ainda, a redução dos tempos de reação relacionou-se positivamente com as alterações da pontuação na escala SHAPS implicando que a melhoria do processamento emocional induzida pela psilocibina estava associada à diminuição da anedonia nestes indivíduos⁽¹²⁾.

No que diz respeito aos efeitos deste psicotrópico na personalidade, o estudo dirigido por *Roseman L et al.* aferiu que a toma de psilocibina provoca alterações significativas das pontuações em domínios da escala NEO-PI-R, particularmente, diminuição do Neuroticismo, aumento da Extroversão e aumento da Abertura à Experiência, visíveis 3 meses após a dosagem⁽²⁶⁾. Quanto a estas alterações importa realçar que: a diminuição do domínio Neuroticismo estava significativamente associada à diminuição da pontuação no QIDS-SR16 e ao grau de *insight* atingido com 25 mg de psilocibina; o aumento do domínio Extroversão estava significativamente associado à diminuição da pontuação no QIDS-SR16 e ao grau de *insight* e espiritualidade alcançados com 25mg de psilocibina; reduções e aumentos mais acentuados no domínio Neuroticismo e Conscienciosidade, respetivamente, diferenciavam os indivíduos que obtiveram resposta clínica dos restantes⁽²⁶⁾. Além das alterações nos domínios do NEO-PI-R, o ensaio elaborado por *Lyons et al.* revelou que a psilocibina não só ocasionava uma diminuição significativa de perspetivas políticas autoritárias como também aumentava a sensação subjetiva de conexão com a natureza, ambas associadas à melhoria clínica visível nestes sujeitos⁽⁴¹⁾. De salientar que tanto estas alterações na perspetiva política e na conexão com a natureza como as diminuições da sintomatologia depressiva foram visíveis uma semana após o tratamento e sustentadas até 7 a 12 meses⁽⁴¹⁾.

Finalmente, o estudo elaborado por *Kaelen et al.*, cujo objetivo foi perceber qual o impacto da música no efeito terapêutico da psilocibina, demonstrou que as reduções nas escalas de depressão visíveis após uma semana foram previstas pela qualidade da experiência musical definida pelas variáveis “gosto”, “ressonância” e “abertura”⁽⁴³⁾. Ademais, o grau de *insight* atingindo durante a experiência psicadélica e a intensidade da mesma também foram previstos pela qualidade da experiência musical⁽⁴³⁾. Desta forma, é pertinente destacar que 95% dos participantes deste estudo caracterizou a música como uma influência bem recebida, capaz não só de intensificar a experiência psicadélica a nível da emoção, imaginação ou cognição como também de os orientar através dos diferentes espaços psicológicos desafiantes⁽⁴³⁾. Ainda, 53% dos indivíduos referiu que a música desempenhou um relevante papel tranquilizante habilitando os sujeitos a encarar conflitos internos não resolvidos⁽⁴³⁾. Embora uma grande percentagem dos sujeitos tenha visto a música como algo positivo, é importante ter em conta que este parâmetro é bastante subjetivo e está dependente da apreciação de cada um, o que resultou em 53% dos participantes a referirem-se à música como uma influência indesejável e até dissonante (cerca de 21%) ou intrusiva (cerca de 9%)⁽⁴³⁾. No geral apenas se pode referir que houve uma apreciação global pela utilização de música calma nas fases de início, ascensão e retorno e de música emotiva nas fases de ascensão e pico⁽⁴³⁾.

3.2.2.2. Efeitos adversos

Os efeitos agudos produzidos pela psilocibina, como por exemplo, visões de cariz autobiográfico, foram bem tolerados pelos participantes, não tendo sido necessário recorrer a fármacos tranquilizantes durante a sessão de dosagem^(16, 41, 42). Apenas um indivíduo no ensaio realizado por *Carhart-Harris et al.* deixou de comunicar aquando do pico da experiência psicadélica aguda com 25mg de psilocibina, tendo normalizado espontaneamente com o término dos efeitos agudos desta substância⁽⁴²⁾.

Quanto aos efeitos adversos provocados pela psilocibina, estes não foram graves, ocorreram maioritariamente durante a sessão de dosagem e foram sobretudo náuseas, cefaleias, ansiedade, confusão e ideação paranoide^(16, 42). Deste modo, no estudo efetuado por *Carhart-Harris et al.*, estudo este que testou a tolerância dos indivíduos à psilocibina, todos os participantes experienciaram ansiedade leve transitória durante o início do efeito da substância, 9 indivíduos sentiram confusão transitória, 4 sujeitos sofreram de náuseas leves transitórias, 4 participantes experienciaram cefaleia transitória e apenas um dos indivíduos apresentou ideação paranoide leve transitória⁽¹⁶⁾. Nenhum destes efeitos colaterais se manifestou de forma prolongada apesar de alguns indivíduos terem sentido cefaleia subaguda cuja duração foi no máximo 1 a 2 dias, não tendo sido observadas alterações da percepção ou sintomas psicóticos prolongados^(16, 42).

4. Discussão

Neste capítulo serão discutidos ensaios clínicos cujo objetivo primordial foi avaliar o impacto da psilocibina na perturbação depressiva. Assim, à semelhança do capítulo anterior, serão discutidos os ensaios randomizados com placebo em separado dos ensaios não randomizados sem placebo.

4.1. Ensaios randomizados com placebo

4.1.1. Achados positivos

Os resultados obtidos nos ensaios randomizados demonstram que a psilocibina é capaz de produzir efeitos antidepressivos e ansiolíticos clinicamente benéficos e significativos, de forma imediata e sustentada até 6 a 8 meses após a toma^(38, 39). Deste modo, a psilocibina é responsável por provocar mudanças positivas no humor, no otimismo, na espiritualidade, nas atitudes e nas relações interpessoais com consequente aumento da qualidade de vida, bem-estar do indivíduo e satisfação geral com a vida⁽³⁷⁻³⁹⁾. Ainda, em indivíduos com ansiedade ou depressão associadas a doença oncológica terminal, esta substância diminuiu a desmoralização e a desesperança relacionadas com o cancro (por exemplo, perda do propósito da vida) e aumentou a aceitação da morte^(38, 39). De salientar que estas alterações reportadas pelos participantes são concordantes com as alterações reportadas por observadores na comunidade⁽³⁸⁾.

Em indivíduos saudáveis, a psilocibina apenas aumenta o humor positivo, como evidenciado pela alteração da pontuação num subgrupo positivo do PANAS, não tendo qualquer efeito sobre o humor negativo (não houve alteração da classificação no subgrupo negativo do PANAS)⁽³⁷⁾. A alteração do humor positivo demonstrou estar relacionada com o efeito desta substância na reatividade da amígdala em resposta a estímulos emocionais negativos e neutros, podendo esta ação preferencial no humor positivo estar relacionada com a atenuação mais acentuada do lobo direito da amígdala, lobo este que está relevantemente associado ao processamento das emoções negativas⁽³⁷⁾. Em adição, estas alterações provocadas na amígdala podem explicar a atenuação da ativação do córtex visual em resposta a estímulos visuais ameaçadores sendo que o grau desta atenuação está correlacionado com a hiperexcitabilidade neuronal intrínseca e, consequentemente, com a intensidade das alterações perceptuais visuais aquando da experiência psicadélica aguda⁽³⁷⁾. Sob outra perspetiva, a psilocibina demonstrou diminuir a atividade do córtex pré-frontal medial e a conectividade da DMN em participantes saudáveis, marcadores estes se encontram aumentados em indivíduos com depressão major⁽³⁹⁾. Estas alterações cerebrais visíveis em indivíduos saudáveis suporta a noção de que não só a diminuição da reatividade

da amígdala é fundamental para o efeito antidepressivo da psilocibina como esta substância aparenta ter a capacidade de normalizar a hiperatividade límbica visível em pessoas com perturbação depressiva⁽³⁷⁾.

Apesar das reduções na severidade da depressão visíveis após 6 semanas serem semelhantes entre a psilocibina e o SSRI escitalopram, a alteração do bem-estar e da anedonia é superior após a toma da primeira neste mesmo ponto de tempo, o que pode justificar a eficácia desta substância no tratamento da perturbação depressiva decorrente de doença oncológica em fase terminal ao contrário dos antidepressivos convencionais^(39, 40). Aliás, mesmo que a incidência de efeitos adversos seja semelhante entre estes dois psicofármacos, o efeito colateral mais comum com a psilocibina foi a ocorrência de cefaleia transitória 24 horas após a dosagem enquanto o escitalopram foi responsável por sintomas como ansiedade, xerostomia, disfunção sexual ou embotamento emocional, refletidos na diminuição da adesão terapêutica⁽⁴⁰⁾. Concluindo, tanto a melhoria no bem-estar e anedonia como a maior tolerabilidade dos seus efeitos adversos favorecem o uso de psilocibina ao invés deste SSRI.

4.1.2. Achados negativos

Os estudos realizados por *Griffiths et al.* e *Ross et al.* verificaram que a intensidade da experiência mística desempenha um papel importante na resposta terapêutica positiva uma vez que funciona como mediadora na manutenção das mudanças positivas nas atitudes, no humor, na cognição, no comportamento e na espiritualidade a médio e longo prazo^(38, 39). Apesar destes dados favorecerem a utilização de doses que suscitem experiências místicas, a aplicação de doses elevadas de psilocibina pode implicar experiências psicadélicas agudas muito intensas que potenciem episódios transitórios de angústia existencial ou ansiedade associados a estados psicológicos desafiantes, influenciando negativamente os resultados clínicos obtidos^(38, 39). Sob outra perspetiva, para além das experiências psicológicas difíceis não serem necessariamente patológicas e puderem fazer parte do processo terapêutico, uma única dose elevada de psilocibina administrada em condições psicologicamente sustentadas é responsável por benefícios clínicos rápidos e sustentados^(38, 39). Assim sendo, esta aparenta ser uma das limitações deste modelo de terapia psicadélica não só pela possibilidade dos pacientes apresentarem alguma relutância em relação a este tipo de terapia como também pela necessidade de acompanhamento psicológico apertado, durante e após as sessões, para gestão de possíveis estados psicológicos difíceis^(39, 40). Outra limitação deste modelo de terapia poderá ser o aumento da suscetibilidade provocado pela utilização de psicadélicos uma vez que, graças a isto, o contexto condiciona os efeitos psicológicos gerados pela psilocibina⁽⁴⁰⁾. Assim, o conteúdo e a qualidade da experiência psicadélica aguda são altamente influenciados pela agradabilidade do ambiente e pelas memórias e percepções do indivíduo despertadas no momento de administração desta substância⁽⁴⁰⁾.

Em síntese, será necessário no futuro efetuar ensaios clínicos randomizados que permitam inferir: se a eficácia da psilocibina é dose-dependente ou se é possível alcançar os mesmos resultados terapêuticos com doses mais reduzidas e inofensivas; qual o impacto concreto da psicoterapia neste modelo de terapia; e se a administração da psilocibina é clinicamente preferível à toma de antidepressivos convencionais a longo prazo.

4.2. Ensaio não randomizados sem placebo

4.2.1. Achados positivos

A psilocibina produz efeitos antidepressivos de forma rápida, visíveis após uma semana, e duradoura, sustentados até sete a doze meses⁽⁴¹⁾. Deste modo, não só um dia após a administração de psilocibina já é observável uma resposta clínica (redução da pontuação no QIDS-SR-16⁽¹⁶⁾) como também após uma semana é visível uma redução significativa da ruminação e da severidade dos sintomas depressivos, com redução significativa da pontuação no BDI, QIDS-RS-16 e SHAPS para níveis normativos^(15, 41, 42). Todas estas alterações são mantidas após três meses, em conjunto com as alterações nos domínios da personalidade^(15, 16, 26, 42) definidos pelo NEO-PI-R, nomeadamente, diminuição do Neuroticismo (mais pronunciado nas vertentes ansiedade, vulnerabilidade, depressão e autoconsciência), aumento da Extroversão (principalmente nas vertentes acolhimento caloroso e emoções positivas), aumento da Abertura à Experiência (principalmente nas vertentes ações e valores) e aumento da Conscienciosidade (mais pronunciado nas vertentes competência e autodisciplina)⁽²⁶⁾. Estes domínios variam no sentido normativo, exceto a Abertura a Experiência que varia de um nível superior à média para um nível ainda maior⁽²⁶⁾. Ainda, a psilocibina promove mudanças duradouras a nível das atitudes e perspetivas do indivíduo promovendo a vontade de novas experiências e a consideração pelos valores e perspetivas do outro⁽²⁶⁾, diminuindo o autoritarismo e aumentando a ligação com a natureza, a qualidade e o significado da vida, o otimismo e o altruísmo⁽⁴¹⁾.

Ainda, a psilocibina é responsável por induzir uma “restauração” da rede neural cortical definida como a desintegração modular aguda seguida da reintegração e recomeço da atividade normal⁽⁹⁾. Estas alterações neuronais são indicadas pela diminuição da integridade funcional da DMN e aumento generalizado do CBF (nomeadamente, na amígdala) ou pelo aumento da integridade funcional da DMN e diminuição generalizada do CBF, respetivamente^(9, 41). Posto isto, a desregulação da atividade neural cortical tem como consequência a melhoria da sua conectividade global⁽⁴¹⁾, capaz de induzir mudanças positivas a nível do humor e do reconhecimento e processamento de estímulos emocionais^(9, 15). Estes achados positivos irão ser descritos nos próximos parágrafos.

Este psicadélico reaviva a capacidade da resposta emocional tanto a nível psicológico como neurológico⁽¹⁵⁾. A nível psicológico, a psilocibina permite a emersão de sentimentos reprimidos, após dismantelar as barreiras psicológicas do indivíduo, propiciando um “confronto” emocional que culmina na catarse e resolução emocional associada a uma maior capacidade e vontade dos indivíduos de se envolverem nas suas próprias emoções⁽²¹⁾. A nível neurológico, esta substância não só diminui a conectividade funcional entre o córtex pré-frontal ventromedial e a amígdala direita, resultando numa influência desinibitória da resposta da amígdala, como aumenta a conectividade funcional entre estas áreas e áreas visuais occipitoparietais durante o processamento facial, principalmente em resposta a rostos felizes ou neutros, resultando na alteração do reconhecimento e processamento de estímulos emocionais⁽¹⁵⁾. Assim, a ação combinada entre o aumento da resposta da amígdala e a diminuição da sua conectividade funcional para regiões pré-frontais aquando estímulos visuais condiciona o aumento da sensibilidade e aceitação emocional do indivíduo⁽¹⁵⁾, ou seja, condiciona a reconexão emocional⁽²¹⁾. De salientar que esta capacitação emocional do indivíduo induzida pela psilocibina se relaciona significativamente com a capacidade desta substância de reduzir os níveis de anedonia⁽¹²⁾. Sob outra perspetiva, as alterações neurológicas a nível da amígdala, córtex pré-frontal ventromedial e áreas visuais occipitoparietais, após a administração de psilocibina, observadas durante o processamento emocional, estão significativamente relacionadas com os resultados clínicos visíveis após uma semana, isto é, estão significativamente relacionadas com a diminuição dos níveis de ruminação (diminuem agudamente na primeira semana e vão subindo nos três meses seguintes, mantendo-se sempre abaixo dos níveis basais), do humor deprimido e da severidade dos sintomas após uma semana, traduzidos no alcance de critérios de resposta clínica e remissão no BDI⁽¹⁵⁾, QIDS-RS-16 e SHAPS⁽¹²⁾. Mais, o aumento da reatividade da amígdala, o aumento da RSFC da DMN e a diminuição da RSFC entre o córtex pré-frontal e o parahipocampo são preditivos da resposta clínica e remissão após uma semana e após cinco semanas (apenas as duas últimas alterações)^(15, 21).

Atendendo aos dados descritos acima, é possível definir marcadores de resposta à psilocibina: a redução da pontuação no domínio Neuroticismo e o aumento da pontuação no domínio Conscienciosidade são relativamente maiores em indivíduos que atingem resposta clínica⁽²⁶⁾; as variações do Neuroticismo e da Extroversão estão relacionados com a diminuição da pontuação no QIDS-SR-16⁽²⁶⁾; indivíduos que obtêm resposta clínica e a mantêm após cinco semanas apresentam aumentos superiores da RSFC entre o córtex pré-frontal ventromedial e o córtex parietal infero-lateral⁽⁹⁾; quanto mais intensa a redução da RSFC entre o parahipocampo e o córtex pré-frontal, maior a probabilidade de responder ao tratamento⁽⁹⁾; tanto o aumento da RSFC na DMN e da RSFC entre o córtex pré-frontal

ventromedial e o córtex parietal infero-lateral como a diminuição da RSFC entre o parahipocampo e o córtex pré-frontal são preditivos da resposta às 5 semanas⁽⁹⁾.

Ainda, a psilocibina é um psicadélico serotoninérgico que, como tal, apresenta um baixo potencial de abuso e um perfil de toxicidade favorável não associado a comportamentos compulsivos de obtenção da substância^(16, 21, 42). Aliás, quando administrada num ambiente controlado, após rastreio cuidadoso e associada a suporte terapêutico adequado, esta substância apresenta um bom perfil de segurança e um perfil favorável de efeitos adversos considerados *minor*^(16, 42).

Em síntese, a psilocibina demonstrou-se segura no tratamento da perturbação depressiva, mesmo em casos severos, com a condição de o que o contexto deve ser controlado e adequado⁽⁴²⁾. Em comparação com os antidepressivos convencionais, que exigem um uso diário crónico, estas duas terapêuticas têm efeitos fundamentalmente diferentes no processamento emocional dos indivíduos visto que a psilocibina promove a aceitação e reconexão emocional enquanto os antidepressivos convencionais moderam a resposta emocional, reforçando o distanciamento e a desconexão emocionais^(15, 21). Esta diferença pode ser explicada comparando o mecanismo de ação da psilocibina com o dos SSRIs: os SSRIs atuam numa via neuronal de moderação emocional mediada pela sinalização pós-sináptica dos recetores 5-HT_{1A} enquanto que a psilocibina ativa uma via neuronal de estimulação emocional mediada pelos recetores 5-HT_{2A}⁽¹²⁾; os SSRIs são responsáveis por diminuir a atividade da amígdala em resposta a estímulos emocionais ao passo que a psilocibina aumenta a sua atividade⁽²¹⁾. Em adição, este embotamento emocional generalizado induzido pelo uso crónico de SSRIs pode justificar a sua ineficiência no alívio da anedonia, contrastando crucialmente com o efeito marcado da psilocibina no alívio deste sintoma^(12, 21). Para mais, a ação antidepressiva rápida e sustentada da psilocibina contrasta com o período de latência da ação antidepressiva mediada pelos antidepressivos, que pode comprometer a sua adesão terapêutica⁽⁴²⁾. Por último, a psilocibina difere da farmacoterapia convencional relativamente ao seu efeito nos domínios da personalidade uma vez que, apesar de as alterações nos domínios Neuroticismo e Conscienciosidade serem equiparáveis, esta substância não só induz alterações mais pronunciadas no domínio Extroversão como tem uma efeito marcado na Abertura à Experiência, domínio este que não se altera em resposta aos antidepressivos convencionais⁽²⁶⁾. A comparação entre a psilocibina e os antidepressivos convencionais encontra-se resumida na tabela 4^(12, 15, 21, 26, 42).

Tabela 4. Resumo da comparação entre a psilocibina e os antidepressivos convencionais ^(12, 15, 21, 26, 42)

	Psilocibina	Antidepressivos convencionais
Uso crónico	Não	Sim
Efeito rápido	Sim	Não
Efeito duradouro	Sim	Sim
Capacitação emocional	Sim	Não
Redução da anedonia	Sim	Não
Diminuição do Neuroticismo	Sim	Sim
Aumento da Conscienciosidade	Sim	Sim
Aumento da Extroversão	Sim (2x superior)	Sim
Aumento da Abertura à Experiência	Sim (3x superior)	Não

4.2.2. Achados Negativos

Apesar de toda a evidência existente sobre os efeitos benéficos da psilocibina no tratamento da perturbação depressiva, ainda permanecem algumas dúvidas e limitações no que diz respeito à dose ideal, à influência do contexto, ao impacto da música e à importância da psicoterapia. Estes parâmetros são discutidos de seguida.

Em relação à dose ideal, os estudos não randomizados revistos apenas utilizaram doses capazes de induzir experiências psicadélicas agudas. Estes ensaios demonstraram que quanto maior a dose administrada maior a qualidade e significado da experiência psicadélica aguda, associada a pontuações mais elevadas de “experiência de unidade”, “experiência espiritual”, “estado de euforia” e grau de *insight* e por si só fortemente preditiva dos resultados clínicos observados a longo prazo (redução do QIDS-SR-16 às cinco semanas)^(26, 42). Assim, a manutenção a longo prazo da eficácia da psilocibina parece ser mediada pela sua capacidade de induzir experiências místicas não só por haver uma relação positiva entre o pico de intensidade desta experiência e as alterações cerebrais sustentadas da RSFC entre o parahipocampo e o córtex cingulado posterior como também por haver uma associação entre a superação dos fenómenos emocionais desafiantes desencadeados por este psicadélico e as alterações positivas na saúde mental a longo prazo^(9, 21). Ademais, certas alterações nos domínios da personalidade foram dependentes da natureza da

experiência psicadélica aguda, nomeadamente, o grau de insight atingido com a mesma⁽²⁶⁾. Contudo, no futuro deverão ser efetuados ensaios clínicos que permitam perceber se a eficácia a longo prazo da psilocibina é efetivamente dose-dependente ou se é possível alcançar os mesmos resultados com doses mais reduzidas que não induzam uma experiência psicadélica aguda.

Relativamente ao contexto, os psicadélicos promovem a suscetibilidade e, portanto, tornam os indivíduos mais suscetíveis ao seu contexto físico e psicológico^(16, 42). Por conseguinte, aquando da administração de psilocibina é importante ter em conta as expectativas do indivíduo, o estado psicológico, os traços da personalidade e os fatores ambientais como, por exemplo, o tipo de relação com o terapeuta que o acompanha e a relação com a música tocada durante as sessões⁽⁴²⁾. Ainda em relação ao contexto, é necessário apurar a duração e quantidade da terapêutica antidepressiva efetuada pelo indivíduo até ao momento da administração de psilocibina dado que os antidepressivos serotoninérgicos desregulam o seu recetor alvo, podendo o uso crónico e prolongado destes fármacos atenuar o seu efeito⁽¹⁶⁾.

No que se refere ao impacto da música, o ensaio realizado por *Kaelen et al.* demonstrou que não só a música intensifica a experiência psicadélica tal como a resposta à música é influenciada pela psilocibina na medida em que modula o significado e as emoções evocadas pela mesma, ocorrendo uma interação entre esta substância e a experiência musical⁽⁴³⁾. Deste modo, uma maior conformidade entre a experiência psicadélica e a música parece ser um gatilho importante na “ativação” e aceitação de emoções, pensamentos e memórias pessoalmente significativos com consequentes resultados terapêuticos mais positivos dado que uma menor conformidade aparenta despertar sentimentos desagradáveis, desenvolvendo-se uma atitude de resistência e consequentes resultados terapêuticos negativos⁽⁴³⁾. Para além disto, a música pode ser uma fonte de orientação e de facilitação da experiência não só por proporcionar o ambiente ideal para vivenciar e expressar experiências e emoções terapêuticamente significativas como por criar uma sensação de viagem psicológica e de conexão com o meio⁽⁴³⁾. O facto de uma experiência musical favorável ser preditiva da redução da sintomatologia depressiva, como foi verificado por *Kaelen et al.*, sugere que a música pode ter um papel central na terapia com psilocibina sendo por isso necessário apropriar a lista musical aos gostos individuais dos participantes e às diferentes fases da experiência psicadélica aguda⁽⁴³⁾. Assim, a utilização da música poderá ser uma das maiores limitações da terapia psicadélica uma vez que a experiência musical é altamente individual e dinâmica e, por esta razão, a construção de uma experiência musical ideal demonstra ser um pré-requisito crítico⁽⁴³⁾.

No que diz respeito à importância da psicoterapia, estudos mostram que a associação entre a terapia psicadélica e a psicoterapia não só é capaz de desconstruir as defesas psicológicas de um indivíduo, permitindo a manifestação de emoções reprimidas com efeito catártico, como também facilita uma melhoria imediata na anedonia^(12, 21). Este efeito sinérgico entre a psilocibina e a psicoterapia sob os sintomas depressivos e o reconhecimento emocional aparenta ter um impacto importante na terapia psicadélica, devendo ser esclarecido em estudos futuros qual a real importância da psicoterapia neste tipo de intervenções.

Por fim, deve haver cautela na consideração destes dados devido à potencial inflação dos efeitos visíveis em ensaios clínicos não randomizados sem placebo, principalmente quando a amostra de expectativa, uma vez que podem acarretar algum viés de expectativa⁽¹⁶⁾. Assim, deverão ser realizados no futuro ensaios clínicos randomizados com placebo de forma a avaliar se os achados aqui descritos se verificam.

5. Guia terapêutico

Neste capítulo propõe-se um modelo para aplicação clínica da terapia psicadélica com psilocibina tendo como base os modelos de investigação aplicados na bibliografia revista. O modelo proposto divide-se em três fases: 1) preparação, cujo principal objetivo será apurar a elegibilidade do indivíduo para iniciar o tratamento e, caso esta se verifique, abordar a sua história pessoal e simular a sessão de dosagem, 2) dosagem, onde será feita a toma de psilocibina e 3) integração e seguimento com o intuito de abordar os aspetos psicológicos experienciados durante a sessão com psilocibina e acompanhar a evolução clínica do indivíduo.

Em primeiro lugar, os candidatos a esta intervenção deverão ter um diagnóstico de perturbação depressiva moderada a grave resistente ao tratamento⁽¹⁵⁾ e poderão ser selecionados a partir da consulta externa de Psiquiatria. De seguida, deverá ser agendada uma consulta com o psicólogo clínico e o psiquiatra que irão acompanhar o processo^(12, 15), se possível e preferencialmente, com os mesmos profissionais que acompanharam previamente o candidato em questão. Nesta consulta deverá não só ser abordada a história pessoal do indivíduo, incluindo a exploração de pensamentos relacionados com a origem da sua patologia como também deverá ser avaliada a sua saúde física (medição da tensão arterial, medição da frequência cardíaca basal, eletrocardiograma (ECG) e análises laboratoriais que incluam hemograma, função renal, perfil lipídico, ionograma, perfil hepático, exame toxicológico da urina e teste imunológico da gravidez) e mental (aplicação de scores de gravidade clínica como QIDS-SR-16, BDI e STAI)^(16, 21, 26, 41). Após esta entrevista e avaliação clínicas todos os candidatos que apresentem uma ou mais das seguintes condições não poderão prosseguir com esta intervenção, seja pelo aumento do risco de ocorrência de efeitos adversos seja pela ausência de informação sobre as interações com a psilocibina: diagnóstico prévio ou atual de perturbação psicótica, história familiar próxima de perturbação psicótica, antecedentes de mania ou tentativa de suicídio com necessidade de hospitalização, exame toxicológico positivo e teste imunológico da gravidez positivo^(13, 17, 21). Todos os candidatos que não cumpram nenhuma destas condições deverão então ser informados dos efeitos físicos e psicológicos da psilocibina, deverão ser preparados psicologicamente para a experiência e deverão ser submetidos a uma simulação da sessão de dosagem^(6, 21, 41).

De seguida, num dia a combinar, os indivíduos deverão dirigir-se ao internamento de Psiquiatria onde se irá processar a sessão de dosagem. Inicialmente devem ser objetivados os sinais vitais e peso do indivíduo e só depois lhe devem ser dados 0,285 mg/kg de psilocibina, valor a partir do qual já se verificam experiências psicadélicas significativas⁽⁴¹⁾.

A sessão deverá ocorrer numa sala ampla pré-decorada de forma minimalista onde exista, pelo menos, uma cama e um altifalante estéreo, onde a luminosidade deve ser ajustada de forma a criar um clima confortável e onde o ambiente possa permanecer calmo e descontraído^(12, 16, 43). Os pacientes deverão permanecer deitados enquanto ouvem uma lista musical pré-definida e deverão ser sempre acompanhados e monitorizados (medição dos sinais vitais e classificação da intensidade da experiência) pelo psiquiatra e psicólogo previamente atribuídos^(21, 26). De salientar que a intervenção psicoterapêutica utilizada durante a experiência deverá ser baseada numa abordagem de suporte e incentivo à introspeção e a lista musical poderá incluir géneros frequentemente apreciados neste tipo de experiências, como a música vocal, étnica ou neoclássica⁽⁴³⁾.

Ao longo da sessão, o paciente irá experienciar diferentes necessidades psicológicas relacionadas com o desenrolar da experiência psicadélica subjetiva, que ocorre numa ordem cronológica conhecida (antecipação, início, crescendo, pico, reentrada e retorno)⁽⁴³⁾. Assim, conhecer as fases da experiência psicadélica permite-nos não só melhorar o acompanhamento e monitorização do indivíduo como também ajustar a *playlist* de acordo com as suas necessidades: quanto ao acompanhamento e monitorização, estes deverão ser realizados em intervalos aproximados de uma hora sendo que em cada um destes *checkpoints* é necessário obter informação sobre como está a decorrer a experiência subjetiva e inferir a necessidade de suporte terapêutico adequado para que o paciente se sinta seguro e motivado para se envolver na exploração e expressão de sentimentos desafiantes; quanto ao ajuste da *playlist*, importante na facilitação da experiência, as fases de antecipação, início e retorno deverão ser acompanhadas por músicas calmas enquanto que as fases de crescendo, pico e reentrada devem ser acompanhadas por uma música mais emotiva que permita uma ativação autobiográfica e evoque emoções fortes^(16, 41, 43). Por fim, seis horas após a toma de psilocibina, o indivíduo deverá responder ao 11D-ASC e posteriormente poderá ter alta para o domicílio^(16, 41).

Por último, deverá ser realizada uma sessão de integração no dia a seguir à dosagem, com ambos os profissionais, que consistirá na discussão da experiência e na reavaliação clínica com recurso a scores de gravidade como o QIDS-SR-16, STAI e GRID-HAMD-17^(15, 16). Quanto à discussão da experiência, deverá ser abordado o seu conteúdo de uma forma imparcial e empática com ocasional apresentação de interpretações, atribuição de significado e fomentação de mudanças positivas nas perspetivas e estilos de vida associada a aconselhamento sobre a sua manutenção^(12, 42). A reavaliação do estado clínico deverá ser feita semanalmente até às três semanas, seguida de uma avaliação às cinco semanas e, posteriormente, de forma trimestral até aos seis meses, com recurso a scores de gravidade (QIDS-SR-16, BDI, STAI e GRID-HAMD-17 após uma semana, apenas o QIDS-SR-16 até

aos três meses e QIDS-SR-16, BDI, STAI e SHAPS a partir dos três meses) e à monitorização da geolocalização do telemóvel do indivíduo que nos permite quantificar a quantidade de tempo que este permaneceu em casa entre as consultas de seguimento^(16, 28). Após os seis meses, o seguimento deste doente poderá ser feito de acordo com os protocolos definidos no acompanhamento psiquiátrico e psicológico e adaptado de acordo com as necessidades do indivíduo. O esquema temporal deste plano encontra-se representado na Tabela 5^(6, 12, 15, 16, 21, 26, 28, 41-43).

Tabela 5. Esquema temporal do plano de ação^(6, 12, 15, 16, 21, 26, 28, 41-43)

	Preparação	Dosagem	Integração e seguimento			
Esquema temporal	1 semana antes	Dia D	Após 1 dia	Após 1 semana	Após 2,3 e 5 semanas	Após 3 e 6 meses
Intervenções	História pessoal Psicoterapia Simulação	Administração de psilocibina	Psicoterapia	Psicoterapia	Psicoterapia	Psicoterapia
Parâmetros avaliados	Sinais vitais ECG Análises laboratoriais QIDS-SR-16 BDI STAI	Sinais vitais Peso 11D-ASC	QIDS-SR-16 STAI GRID- HAMD-17	QIDS-SR-16 BDI STAI GRID- HAMD-17	QIDS-SR-16	QIDS-SR-16 BDI STAI SHAPS

6. Conclusão

A psilocibina é a principal substância psicadélica encontrada nos cogumelos *Psilocybe* sendo a pró-droga da psilocina, um metabólito ativo que atua a nível cerebral como agonista dos recetores de serotonina. A ativação desses recetores por estas substâncias modula circuitos neuronais e aumenta a plasticidade neuronal o que provoca uma interrupção do padrão rígido de pensamentos com conseqüente melhoria do processamento emocional e aumento do humor positivo. Ainda, a psilocibina tem um perfil de abuso e dependência muito baixo, não causa sintomas de privação e, quando administrada num ambiente controlado, apresenta um bom perfil de segurança e tolerabilidade. Para além disto, os efeitos terapêuticos rápidos e persistentes na perturbação depressiva, uma patologia na qual muitas das terapêuticas comercializadas não são eficazes, tornam a psilocibina um excelente candidato para o tratamento da depressão. Assim, é necessário serem definidos protocolos para a aplicação prática desta substância em que sejam determinados vários fatores que influenciam a sua eficácia, nomeadamente, a dosagem, o contexto físico e psicológico e a psicoterapia.

Referências Bibliográficas

1. Whelan A, Johnson MI. Lysergic acid diethylamide and psilocybin for the management of patients with persistent pain: a potential role? *Pain management*. 2018;8(3).
2. Flanagan TW, Nichols CD. Psychedelics as anti-inflammatory agents. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2018;30(4).
3. Lyvers M, Meester M. Illicit use of LSD or psilocybin, but not MDMA or nonpsychedelic drugs, is associated with mystical experiences in a dose-dependent manner. *Journal of psychoactive drugs*. 2012;44(5).
4. Veen BTHd, Schellekens AFA, Verheij MMM, Homberg JR. Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert review of neurotherapeutics*. 2017;17(2).
5. Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2016;30(12).
6. Vargas AS, Luís Â, Barroso M, Gallardo E, Pereira L. Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases-A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Biomedicines*. 2020;8(9).
7. Benko J, Vranková S. Natural Psychoplastogens As Antidepressant Agents. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020;25(5).
8. Patra S. Return of the psychedelics: Psilocybin for treatment resistant depression. *Asian journal of psychiatry*. 2016;24.
9. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific reports*. 2017;7(1).
10. Fricke J, Kargbo R, Regestein L, Lenz C, Peschel G, Rosenbaum MA, et al. Scalable Hybrid Synthetic/Biocatalytic Route to Psilocybin. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*. 2020;26(37).
11. Idell R, Florova G, Komissarov A, Shetty S, Girard R, Idell S. The fibrinolytic system: A new target for treatment of depression with psychedelics. *Medical hypotheses*. 2017;100.
12. Stroud JB, Freeman TP, Leech R, Hindocha C, Lawn W, Nutt DJ, et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*. 2018;235(2).
13. Santos RGd, Bouso JC, Alcázar-Córcoles MÁ, Hallak JEC. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert review of clinical pharmacology*. 2018;11(9).

14. Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017;101(2).
15. Mertens LJ, Wall MB, Roseman L, Demetriou L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2020;34(2).
16. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The lancet Psychiatry*. 2016;3(7).
17. Barrett FS, Bradstreet MP, Leoutsakos J-MS, W. M, Johnson, Griffiths RR. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2016;30(12).
18. Young SN. Single treatments that have lasting effects: some thoughts on the antidepressant effects of ketamine and botulinum toxin and the anxiolytic effect of psilocybin. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2013;38(2).
19. Kuypers KPC. Psychedelic medicine: The biology underlying the persisting psychedelic effects. *Medical hypotheses*. 2019;125.
20. Leaa T, Amadac N, Jungaberled H, Scheckee H, Kleina M. Microdosing psychedelics: Motivations, subjective effects and harm reduction. *The International journal on drug policy*. 2020;75.
21. Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*. 2018;142.
22. Kvam T-M, H.Stewart L, A.Andreassen O. Psychedelic drugs in the treatment of anxiety, depression and addiction. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2018;138(18).
23. Suh JS, Schneider MA, Minuzzi L, M. G, MacQueen, Strother SC, et al. Cortical thickness in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2019;88.
24. Cao B, Zhub J, Zuckerman H, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: A systematic review. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2019;92.
25. Evaluation IfHMa. Global Health Data Exchange 2022. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/>. [Accessed at 29th January 2022]
26. Erritzoe D, Roseman L, Nour M, MacLean K, Kaelen M, Nutt D, et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2018;138(5).

27. Estatística INd. Portal do INE 2022. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_main. [Accessed at 29th January 2022]
28. Muttonia S, Ardissino M, John C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *Journal of affective disorders*. 2019;258.
29. Vitkauskas M, Mathuru AS. Total Recall: Lateral Habenula and Psychedelics in the Study of Depression and Comorbid Brain Disorders. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(18).
30. Anderson T, Petranker R, Rosenbaum D, Weissman CR, Dinh-Williams L-A, Hui K, et al. Microdosing psychedelics: personality, mental health, and creativity differences in microdosers. *Psychopharmacology*. 2019;236(2).
31. Hibicke M, Landry AN, Kramer HM, Talman ZK, Nichols CD. Psychedelics, but Not Ketamine, Produce Persistent Antidepressant-like Effects in a Rodent Experimental System for the Study of Depression. *ACS chemical neuroscience*. 2020;11(6).
32. Witkin JM, Knutson DE, Rodriguez GJ, Shi S. Rapid-Acting Antidepressants. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(22).
33. Thase M, Connolly KR. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-choosing-treatment-for-resistant-depression?search=tratamento%20da%20depress%C3%A3o&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H14367839. [Accessed at 28th February 2022]
34. Rush JA. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=tratamento%20da%20depress%C3%A3o&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H21696528. [Accessed at 28th February 2022]
35. Lebow J. Overview of psychotherapies 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-psychotherapies?search=Overview%20of%20psychotherapies&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. [Accessed at 28th February 2022]
36. Galvão-Coelho NL, Marx W, Gonzalez M, Sinclair J, Manincor Md, Perkins D, et al. Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. *Psychopharmacology*. 2021;238(2).

37. Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, et al. Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biological psychiatry*. 2015;78(8).
38. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2016;30(12).
39. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Lieb G, Malone T, Cohen B, 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 (Oxford, England)*. 2016;30(12).
40. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England journal of medicine*. 2021;384(15).
41. Lyons T, Carhart-Harris RL. Increased nature relatedness and decreased authoritarian political views after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2018;32(7).
42. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*. 2018;235(2).
43. Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, Evans L, Timmerman C, Rodriguez N, et al. The hidden therapist: evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology*. 2018;235(2).