

Potencial uso da psilocibina no tratamento da depressão: uma revisão

Potential use of psilocybin in the depression treatment: a review

DOI:10.34117/bjdv7n3-783

Recebimento dos originais: 08/02/2021

Aceitação para publicação: 30/03/2021

Vagner Fagnani Linartevichi

Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina
Professor Titular do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz
Avenida das Torres, 500, Bairro FAG, Cascavel - Paraná
linartevichi@fag.edu.br

Matheus Gonzales Froza

Graduado em Farmácia
Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz
Avenida das Torres, 500, Bairro FAG, Cascavel - Paraná
m_froza@hotmail.com

Rafael de Moraes Cury

Mestrando em Biociência
Universidade Federal da Integração Latino-Americana
Avenida Silvio Américo Sasdelli, 1842 - Bairro Itaipu A, Foz do Iguaçu - Paraná
rafael.cury@unila.edu.br

Francisney Pinto do Nascimento

Pós-Doutor em Farmacologia pela McGill University
Professor Adjunto Universidade Federal da Integração Latino-Americana
Avenida Silvio Américo Sasdelli, 1842 - Bairro Itaipu A, Foz do Iguaçu - Paraná
francisney.nascimento@unila.edu.br

RESUMO

A depressão, ou Distúrbio Depressivo Maior (DDM), é uma enfermidade que acomete cerca de 322 milhões de pessoas e pode ser debilitante, havendo uma grande demanda para tratamentos eficazes no manejo desta doença. O presente estudo teve por objetivo organizar uma revisão de artigos publicados acerca do uso do composto psilocibina, a fim de averiguar seu potencial terapêutico no tratamento de depressão. Para tanto, procedeu-se pesquisa bibliográfica exploratória, utilizando mecanismos de busca online e aplicando critérios de exclusão e aceitação na pesquisa. Observou-se que a psilocibina demonstrou potencial no tratamento de depressão e outros distúrbios psíquicos, tendo apresentado resultados positivos e duradouros no alívio de sintomas depressivos, bem como resultados significativos em relação a ansiedade e tratamento de dependência. Os resultados positivos demonstrados até o momento caracterizam o tratamento com psilocibina como uma forma inovadora de terapia, que abre novas oportunidades para pacientes que não obtém melhora com tratamentos convencionais, e novas pesquisas têm sido realizadas a fim de explorar estas possibilidades. Conclui-se que é necessário que pesquisas mais robustas continuem sendo realizadas, comparando seus resultados com

tratamentos padrões, para fundamentar de forma mais extensa e corroborar os achados até o momento, além de determinar a segurança e eficácia deste tratamento promissor.

Palavras-chave: Depressão, Psilocibina, Psicodélicos.

ABSTRACT

Depression, or Major Depressive Disorder (MDD), is an illness that affects around 322 millions of people and can be extremely debilitating, leading to a large demand for effective treatments in the management of this illness. The present study aimed to organize a review of published journals regarding the use of psilocybin, in order to verify its therapeutic potential in the treatment of depression. For such, an exploratory bibliographical research was conducted, using online search mechanisms and applying accepting and excluding criterion in the research. It was observed that psilocybin demonstrates potential in the treatment of depression and other psychological disorders, having shown positive and lasting results in the relief of depressive symptoms, as well as significant results regarding anxiety and addiction treatment. The positive results presented until the moment characterize treatments with psilocybin as an innovative therapy, that reveals novel opportunities for patients who have not obtained results with conventional treatments, and new researches have been conducted recently to explore these possibilities. In conclusion, it is necessary that more solid research continue to be conducted, comparing their results with standard treatments, in order to substantiate more extensively the present findings, and to determine the security and efficacy of this promising treatment.

Keywords: Depression, Psilocybin, Psychedelics.

INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição multifacetada que pode ser caracterizada por episódios de modificação de humor que tem duração de pelo menos duas semanas, apresentando características deprimidas, que podem ser acompanhadas de falta de energia, letargia, isolamento, falta de interesse em atividades anteriormente consideradas prazerosas, irritabilidade, sensação de culpa ou de “vazio”, tendências suicidas, entre outros (EBMEIER *et al.*, 2006; NIMH, 2018; DA SILVA *et al.*, 2019; DUARTE *et al.*, 2020).

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

A psilocibina (O-fosforil-4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina) é um pró-fármaco, tendo como seu ativo a psilocina (4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina), caracterizado como uma triptamina/indolamina, estruturalmente semelhante à serotonina, que pode ser encontrado como

composto em mais de 100 tipos de cogumelos, principalmente os do gênero *Psilocybe*. Após ingerida, a psilocibina é absorvida, transportada a corrente sanguínea e submetida ao metabolismo hepático de primeira passagem, onde após desfosforilada é transformada em seu composto psicoativo psilocina, que será levado por meio da circulação sistêmica ao cérebro, onde dará início a seus efeitos (TYLŠ *et al.*, 2014; GEIGER *et al.*, 2018).

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

As propriedades psicoativas da psilocibina derivam da forma estrutural de seu ativo, capaz de mimetizar a ação da serotonina e causar a excitação de um espectro próprio de receptores serotoninérgicos, dopamínicos e histamínicos em intensidades variadas (OLIVEIRA, 2017). Apesar de não seletiva, a psilocibina possui forte agonismo ao receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}. Estudos recentes têm demonstrado que a regulação sobre a estimulação desse neuroreceptor estão relacionados ao aprimoramento no otimismo e bem-estar em humanos (HARRIS *et al.*, 2016; DANIEL, HABERMAN, 2017).

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

Essas e outras pesquisas a respeito da psilocibina revelam a importância de compreender os potenciais efeitos benéficos dessa droga para o tratamento da depressão. Em vista da busca de uma nova alternativa para o tratamento de um crescente obstáculo para a saúde pública em todo o mundo, o presente estudo objetivou organizar uma revisão de artigos publicados até a atualidade acerca desse composto, a fim de averiguar seu potencial terapêutico sob este distúrbio.

2 METODOLOGIA

O presente estudo utilizou pesquisa bibliográfica exploratória, a fim de agregar informações presentes na literatura acerca da temática estudada. A pesquisa utilizou dos bancos de dados eletrônicos Scielo e Pubmed, no qual foram utilizadas as palavras-chave: psilocibina, depressão, depressão resistente ao tratamento, psicodélicos, serotonina. Foram aceitos artigos de ensaios clínicos abertos, randomizados e duplo-cegos, relatos de experiência, manuscritos revisados, estudos experimentais e artigos de periódicos. Artigos não indexados às plataformas, e/ou que realizem estudos em animais, e/ou com população amostral inferior a 10 pacientes foram excluídos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

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

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

	mg/70kg (psilocibina)	dose após 38 dias			foram mantidos pelos 6 meses de acompanhamento. Os efeitos demonstram ter relação com a experiência “mística” ocorrida na sessão
Ross <i>et al.</i> , 2016	0.3mg/kg (psilocibina) 250mg niancina (placebo)	Única administração no início das sessões	Ensaio duplo-cego, randomizado, ensaio cruzado	29	Mudanças imediatas significativas na redução dos sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com câncer. Os efeitos foram mantidos pelos 5 ou 6 meses de acompanhamento. Os efeitos demonstram ter relação com a experiência “mística” ocorrida na sessão
Grob <i>et al.</i> , 2011	0,2 mg/kg de psilocibina 250mg niancina (placebo)	Duas sessões, uma administração de psilocibina outra placebo com diversas semanas de intervalo	Estudo duplo-cego, grupo controle com placebo	12	Foram observadas respostas fisiológicas e psicológicas seguras, sem ocorrência de eventos adversos significativos. Houve redução significativa na ansiedade e sintomas depressivos que foram mantidas por até 6 meses. Melhora do humor apesar de identificar melhoras no humor após tratamento, não atingiu valores estatisticamente significativos
Johnson <i>et al.</i> , 2014	Dose moderada: 20 mg/70kg Dose alta: 30 mg/70kg de psilocibina	O programa contou com 15 semanas, sendo administrada a dose moderada na 5ª semana, a dose alta na 7ª semana, podendo ser administrada opcionalmente na 13ª semana	Estudo open-label	15	Dentre os 15 participantes fumantes, 12 (80%) apresentaram prevalência de 7 dias de abstinência no decorrer dos 6 meses de acompanhamento. Sugerindo um potencial complemento aos modelos atuais de apoio a cessação do tabagismo
Erritzoe <i>et al.</i> , 2018	10 e 25 mg de psilocibina	Dose baixa e alta administradas com uma semana de intervalo	Estudo open-label sem grupo controle	20	Aumento significativo da extroversão, “openness” e redução dos traços de neuroticismo verificados através da normativa NEO-PI-R. Resultados mantidos por até 3 meses de acompanhamento após tratamento.
Bogenshutz <i>et al.</i> , 2015	0,3 e 0,4 mg/kg	Em um modelo composto por 12 semanas, a dosagem mais baixa foi administrada na 4ª semana de tratamento psicossocial e a mais alta na 8ª semana	Estudo open-label sem grupo controle	70	Durante as semanas prévias a administração da psilocibina não houve aumento significativo na abstinência dos pacientes. Após a quarta semana notou-se crescimento significativo no índice de abstinência e redução nos dias de consumo alcoólico intenso.
Barret <i>et al.</i> , 2020	25 mg/70kg de psilocibina	Única administração	Estudo open-label	20	Uma semana após administração da psilocibina, a hiperatividade da amígdala cerebral foi reduzida assim como a

		o na primeira sessão			ansiedade. Resultado mantido pelos 30 dias de acompanhamento.
--	--	----------------------	--	--	---

4 ESTUDOS SOBRE A PSILOCIBINA NA DEPRESSÃO

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

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

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

Em estudo de viabilidade open-label feito pela Divisão de Ciências do Cérebro da Faculdade de Medicina do Imperial College London, todos os pacientes apresentaram alguma redução na gravidade da depressão em uma semana, mantendo-se por até 3 meses, baseando-se na pontuação QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomatology). A pesquisa foi realizada com 12 pacientes (6 homens e 6 mulheres) com depressão maior resistente a tratamento, no qual foram administradas doses orais de psilocibina (10mg e 25mg, com 7 dias de intervalo) enquanto recebiam apoio psicológico em ambiente controlado. Os efeitos da psilocibina foram bem tolerados por todos os pacientes, que não apresentaram nenhum efeito adverso sério ou inesperado (CARHART-HARRIS et al., 2016).

Outro estudo realizado pelo Imperial College London em 2017, contando com 20 pacientes portadores de depressão resistente a tratamento, dos quais, 12 pacientes citados no estudo anterior foram incluídos na análise por seguir os mesmos métodos e critérios, ampliando

somente o período de acompanhamento para 6 meses. Dos 19 pacientes que concluíram as avaliações, todos apresentaram redução dos sintomas depressivos com base na pontuação do QIDS em uma semana após o tratamento, e estes foram mantidos pelo período de 3 a 5 semanas em sua maioria (CARHART-HARRIS et al., 2017).

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

Noventa e dois por cento dos participantes que receberam inicialmente a dose maior, demonstraram respostas clínicas significativas, com remissão dos sintomas de depressão avaliados através do GRID-HAMD-17, em comparação a 32% que tiveram respostas significativas na terapia com baixa dosagem. A alta dosagem foi capaz de produzir maiores índices de positividade em relação a vida, persistência, melhoria no humor, efeitos sociais, comportamentais e aumento na espiritualidade, mantendo pelos 6 meses de acompanhamento essas mudanças positivas (GRIFFITHS, et al., 2016).

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

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

Além destes efeitos, a psilocibina demonstra ter ação sobre os receptores serotoninérgicos 5-HT₂, um sistema serotoninérgico que está relacionado a regulação de

comportamentos emocionais complexos, e a regulação deste sistema possui relação com a depressão. Teoriza-se que a diminuição da atividade destes receptores é um dos mediadores dos efeitos antidepressivos de medicamentos para depressão e antipsicóticos, e o tratamento prolongado com medicamentos antidepressivos têm sido associado com uma redução na densidade desses receptores (MAHAPATRA, GUPTA, 2016; MUTTONI et al., 2019).

Uma maior expressão cortical dos receptores 5-HT_{2A} é encontrada em pacientes depressivos não medicados, indivíduos com alto escore de neuroticismo e em amostras post-mortem de pacientes depressivos ou suicidas. Na amígdala cerebral, sua hiperatividade têm sido relacionada com sintomas depressivos, e o neurotransmissor serotonina está envolvido na sua inibição. Psicodélicos são agonistas serotoninérgicos que aumentam a inibição da amígdala cerebral, que têm os receptores 5-HT_{2A} como cruciais para a expressão de seus efeitos. A ação psicofarmacológica da psilocibina ocorre por meio da ligação a estes receptores, realizando regulação da atividade deles, e aumentando a inibição da amígdala, resultando em uma diminuição dos sintomas depressivos e aumento no escore de abertura à experiência (MUTTONI et al., 2019; LYONS, CARHART-HARRIS, 2018; ERRITZOE et al., 2018).

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

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

Atualmente, os medicamentos antidepressivos são uma das primeiras escolhas no tratamento da depressão, especialmente os inibidores da recaptação de serotonina como fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram, entre outros (LORA et al., 2020; MARESE et al., 2019). Apesar de serem uma ferramenta muito utilizada no tratamento da depressão, eles não são efetivos para todos os casos, e leva tempo para que os pacientes apenas comecem a perceber qualquer alívio significativo nos sintomas depressivos, normalmente de duas a seis

semanas. Estas desvantagens resultam na troca frequente de medicamentos, ou na necessidade de combinar diferentes antidepressivos na busca por resultados, o que pode causar grande frustração em uma situação na qual a saúde do paciente já se encontra debilitada (SABELLA, 2018; EBMEIER, 2006).

A eficácia de um antidepressivo pode depender de diversos fatores individuais, como a dose adequada, o tempo pelo qual a medicação é administrada, e a adesão ao tratamento. Mesmo tendo eficácia comprovada em diversos casos, os antidepressivos comumente utilizados demonstram efeitos adversos antes mesmo de surtir efeitos sobre os sintomas, o que acaba prejudicando a adesão ao tratamento. Alguns dos efeitos adversos reportados, como comportamento suicida emergente do tratamento e sintomas de abstinência devido a descontinuação do medicamento, são difíceis de mensurar mesmo em estudos clínicos (DAVID, GOURION, 2016; SABELLA, 2019).

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

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

5 POSSIBILIDADES TERAPÊUTICA

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

Para o tratamento de vícios, a psilocibina tem sido testada desde 1950, quando pesquisadores hipotetizaram que a droga poderia mimetizar com segurança as perturbações somáticas que usualmente acometem usuários dependentes de álcool em abstinência absoluta ou relativa. No entanto notou-se que os insights ocorridos durante a experiência eram os responsáveis pela cessação do alcoolismo (JOHNSON, GRIFFITHS, 2017; SANTOS et al., 2021).

Pesquisas modernas relacionadas a cessação do tabagismo, administraram uma dose moderada (20 mg/70kg) ao paciente, em uma data estipulada pelo mesmo para parar de fumar. Os pacientes foram submetidos a sessões semanais de terapia cognitiva-comportamental por 10

semanas após a data determinada, recebendo uma segunda dose após duas semanas e uma terceira dose (opcional) poderia ser administrada após 8 semanas sem fumar.

Ao final de 6 meses, 12 dos 15 participantes (80%), que antes fumavam em média 19 cigarros por dia, pararam de fumar. Passados dois anos e meio da data em que iniciou a cessação do tabagismo, 9 dos 12 participantes (75%) mantiveram os resultados. Os resultados foram confirmados através da verificação da presença de nicotina na urina e presença de monóxido de carbono na respiração. Embora esse estudo open-label não traga conclusões definitivas, os resultados insinuam que a psilocibina possa ser um forte complemento às terapias atuais e tratamentos para parar de fumar (JOHNSON et al., 2014; JOHNSON, GRIFFITHS, 2017).

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

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

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

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

6 EFEITOS REPORTADOS DA PSILOCIBINA

Os efeitos gerais da psilocibina são dose dependentes, e naturalmente incluem efeitos fisiológicos, visuais, auditivos, cognitivos, transpessoais e multissensoriais. Doses mais altas

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

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

Muitos dos efeitos da psilocibina são subjetivos, sendo principalmente relacionados a mudanças na percepção, e podem diferir entre pessoas dependendo da dose, podendo variar entre distorções em imagens, sons, e na percepção de tempo e espaço, alucinações e ilusões. É comum ocorrer amplificação de atividades cognitivas relacionadas à criatividade, de acordo com a dose e as condições ambientais, as emoções vivenciadas e intensidade destas são amplificadas, podendo ocorrer sentimentos agradáveis, risos involuntários, euforia, mudanças de humor e/ou sentimentos negativos e ansiedade (KARGBO, 2020; TYLŠ et al., 2014). Os efeitos observados em diferentes aspectos estão sumarizados brevemente na tabela 2.

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

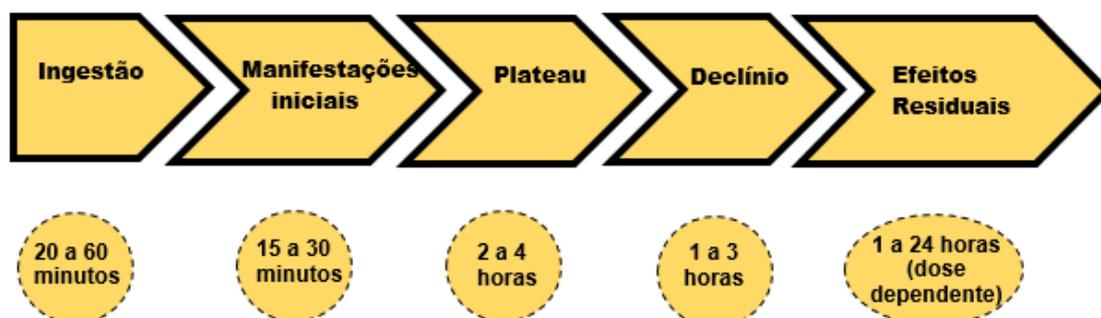
Sistema	Efeitos
Efeitos fisiológicos	Sedação leve com bocejo compulsivo; estimulação; euforia física; sentimento de ausência de peso; aprimoramento tátil; rinorréia; midríase; hipersalivação; elevação da pressão sistólica; sutil elevação da temperatura corporal.
Efeitos visuais	Aprimoramentos: Reconhecimento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

Fonte: Adaptado de GEIGER et al. 2018.

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

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

Figura 1. Estágios de efeitos após ingestão de psilocibina. Adaptado de Geiger et al., 2018.



7 LIMITAÇÕES

Mesmo demonstrando resultados promissores até o momento, deve-se avaliar criticamente o rigor metodológico dos estudos publicados acerca deste assunto até o momento, para possível orientação de pesquisas futuras. Os estudos mais recentes, por

mais que corroborem os resultados positivos do uso terapêutico de psilocibina obtidos no passado, sofrem de algumas das mesmas limitações e demonstram que a nossa compreensão de como a psilocibina pode ser benéfica ou por quais mecanismos neurais o faz ainda está nos passos iniciais (BARNBY, MEHTA, 2018).

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

Devido aos procedimentos de triagem, em sua maioria foram excluídos para o estudo participantes que apresentassem fatores de risco consideráveis como alta instabilidade emocional, fatores de risco hereditários e histórico de problemas com drogas. Os participantes que foram voluntários para os estudos tinham conhecimento prévio que o estudo envolvia administração de psilocibina, portanto, é provável que indivíduos que já tiveram experiências positivas com medicamentos psicodélicos possam ter interesse pessoal em passar por outros estudos (FRANCO et al., 2020; STUDERUS et al., 2010).

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

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

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

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

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

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, as evidências provenientes das pesquisas recentes com psilocibina tem demonstrado efeitos terapêuticos positivos duradouros mesmo após uma única administração. Considerando sua segurança e eficácia demonstrada até o momento, a terapia com psilocibina em pacientes com depressão recebeu a designação de terapia inovadora pelo FDA, facilitando o desenvolvimento de pesquisas mais robustas, como a iniciada em 2020, contando com 216 pacientes com DDM resistente ao tratamento na Europa e América do Norte. Mesmo tendo passado por quase 50 anos de estagnação em suas pesquisas, o foco destinado a psilocibina deve continuar crescendo, se fundamentando e consolidando-se nos próximos anos. A terapia com psilocibina tem sido investigada e apresentada como um paradigma que pode se caracterizar como uma opção para o alívio rápido dos sintomas de pacientes que não são adequadamente tratados por métodos convencionais, ou que não apresentaram resultados quanto a diversos tratamentos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio prestado pelo Programa de Pós-Graduação em Biociências da Universidade Federal da Integração Latino Americana – UNILA durante o estágio pós-doutoral de VFL.

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

DA SILVA, M.; PELIZZARI, J.; LINARTEVICH, V. Folato e seu papel na depressão. *Fag Journal of Health*, v. 1, n. 2, p. 201-209, 31 jul. 2019. <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i3.104>

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

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

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

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

DUARTE, WRNC., VIANA JA., CARNEIRO AMCT., SOUZA DSR., SANTANA MDO., LIMA LNF., OLIVEIRA MC., MACIEL YAP. Fatores condicionantes para acometimento de depressão e outros transtornos mentais em professores da rede pública de educação, assistidos no CAPS-AD do município de Augustinópolis-TO. *Brazilian Journal of Development*, v.6, n.8,p. 61884-61897, 2020. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-566>

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

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

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

FRANCO, FM., LIMA, AJM., ALVES NC., SILVA, RB., BRAGA T. Os efeitos do uso da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento. *Brazilian Journal of Development*, v.6, n.6, p.36999-37016, 2020. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n6-293>

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

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

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

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

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

GROB, C. S. et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Of General Psychiatry*, [S.L.], v. 68, n. 1, p. 71, 3 jan. 2011. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>.

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

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

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

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

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

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

LORA, G.; GOLIN, C.; LISE, A.; LINARTEVICH, V. Avaliação da saúde mental de graduandos de medicina de uma instituição particular de ensino superior do oeste do estado do Paraná. *Fag Journal of Health*, v. 2, n. 3, p. 357-363, 2 set. 2020. <https://doi.org/10.35984/fjh.v2i3.231>

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

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

MARESE, A.; FICAGNA, E.; PARIZOTTO, R.; LINARTEVICH, V. Principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da

depressão. *Fag Journal of Health*, v. 1, n. 3, p. 232-239, 20 out. 2019. <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i2.40>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SANTOS, NM., SANTANA, MS., FAUSTINO, MVS., FERNANDES, FECV., SANTOS, RLP. Prevalência de depressão em acadêmicos de saúde e fatores associados. *Brazilian Journal of Development*, v.7, n.1, p.7644-7657, 2021. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-519>

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

SBQ. Sociedade Brasileira de Química. Psilocibina, C₁₂H₁₇N₂O₄P. Disponível em: http://qnint.sbq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=D4bi1bi19_mS4pGa5UJwVl6121lwhbwkMAxShjDRzYsyhjOnG3xW3o4cQI-9KpKtEpfjpyRv3Iap5JgkU_o3dQ. Acesso em: 23 jul. 2020.

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

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

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

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

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

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

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

YAMAUCHI, M.; MIYARA, T.; MATSUSHIMA, T.; IMANISHI, T.. Desensitization of 5-HT_{2A} receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain Research*, [s.l.], v. 1067, n. 1, p. 164-169, jan. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.10.075>.

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