

Atualizações dos estudos com psilocibina nos transtornos psiquiátricos

Updates on psilocybin studies in psychiatric disorders

DOI:10.34119/bjhrv6n3-151

Recebimento dos originais: 24/04/2023

Aceitação para publicação: 23/05/2023

Juan Pablo de Sá Nieto

Residente em Psiquiatria

Instituição: Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Endereço: Av. Lauro Gomes, 2000, Vila Sacadura Cabral, Santo André - SP, CEP: 09060-870

E-mail: juannieto100@gmail.com

RESUMO

A Psilocibina é uma substância facilmente encontrada na natureza presente nos chamados “cogumelos mágicos”, na década de 50 iniciaram pesquisas científicas em diversas áreas, que foram suspensas devido a proibição da droga na década de 70. Atualmente houve um renascimento dessas pesquisas na psiquiatria e essa revisão busca compilar e sintetizar os dados atuais do uso da psilocibina nos transtornos psiquiátricos relacionados ao câncer, depressão, adicção, transtorno obsessivo compulsivo e anorexia, além de revisar a segurança e tolerabilidade da droga e seu uso em microdoses.

Palavras-chave: psilocibina, psicodélicos, estudos clínicos.

ABSTRACT

Psilocybin is a substance easily found in nature, present in so-called "magic mushrooms." In the 1950's scientific research began in several areas, which was suspended due to the prohibition of the drug in the 1970's. Currently, there has been a renaissance of this research in psychiatry and this review seeks to compile and synthesize current data on the use of psilocybin in psychiatric disorders related to cancer, depression, addiction, obsessive compulsive disorder and anorexia, in addition to reviewing the safety and tolerability of the drug and its use in microdoses.

Keywords: psilocybin, psychedelics, clinical trials.

1 INTRODUÇÃO

A Psilocibina pode ser encontrada em mais de 100 espécies de cogumelos em diversas regiões do mundo. Ela é uma pró droga que no organismo é desfosforilada pela fosfatase alcalina no fígado em psilocina que é a principal substância responsável pelos efeitos farmacológicos no corpo¹.

O uso dessa substância em recreação ou cerimônias religiosas é milenar, o mais antigo registro escrito conhecido do uso de “cogumelos mágicos” foi pelos astecas, compilado em um

manuscrito entre 1529 e 1579, todavia existem evidências datadas com carbono de uso de plantas psicotrópicas há 5.700 anos na região nordeste do México, embora usada em muitas culturas a psilocibina foi descoberta pelas culturas ocidentais apenas na década de 1950².

Em 1958 Albert Hofmann, que 20 anos antes havia sintetizado a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), isolou e sintetizou o componente ativo da psilocibina que chegou a ser comercializado pela Sandoz sob a marca “indocybin”³, em forma de pílula contendo 2 mg de psilocibina na época acreditava se em um promissor potencial terapêutico e várias pesquisas clínicas foram realizadas na década de 60⁴.

Estudos realizados com altas doses da substância em voluntários saudáveis relatam que os pesquisados experimentaram experiências místicas profundas, definida como encontrar senso de unidade, transcendência de tempo e espaço, humor positivo⁵.

Atualmente acredita se que o principal mecanismo de ação da droga seja como agonista não específico dos receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) tipo 2A (5-HT2A)⁶, através desse agonismo pode-se desempenhar um papel central na interação com norepinefrina, glutamato, GABA e dopamina, além de efeitos complexos de sinalização, expressão gênica de BDNF e neuroplasticidade. No entanto, apenas o agonismo do receptor 5-HT2A não explica todos os efeitos da substância⁷.

Supõe-se que os psicodélicos modulam a cognição social, com aumento da proximidade interpessoal e efeitos positivos sociais que duram meses após a administração. Além disso, aumentam agudamente a empatia⁸ e diminuem a conectividade da amígdala com córtex visual primário e estriado, reduzindo o processamento de medo, ameaça e raiva⁷.

Devido ao uso recreativo abusivo, antiético e nocivo de psicodélicos, a psilocibina foi rotulada no Anexo 1 da Convenção das Nações Unidas sobre Drogas de 1971⁶, e foi definido que a substância tinha significativo potencial de dano e sem uso médico aceito. Isso censurou a pesquisa de psicodélicos por mais de 40 anos⁹.

2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa foi realizada nas bases de dados do PubMed, Scielo, Medscape e Google Acadêmico do dia 22 de setembro de 2022 até o dia 10 de novembro de 2022 e o levantamento bibliográfico foi feito através das seguintes palavras-chave: “*psilocybin*”, “*psilocybin and treatment*”, “*psilocybin and mental health*”, “*psilocybin and depression*”, “*psilocybin and anxiety*”, “*psilocybin and cancer*”, “*psilocybin and addiction*”, “*psilocybin and alcohol*”, “*psilocybin and tobacco*”, “*psilocybin and obsessive compulsive disorder*”, “*psilocybin and anorexia*” e “*psilocybin and microdosing*”.

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Artigos em língua portuguesa, espanhola e inglesa
- Artigos dos últimos 20 anos (2002-2022), com preferência para publicações dos últimos cinco anos

2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Artigos escritos em outra língua que não inglês, português ou espanhol
- Artigos que não tratavam sobre o tema proposto, porém listados sob os mesmos descritores

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PSILOCIBINA E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS RELACIONADOS AO CÂNCER

Até 40% dos pacientes com câncer possuem também diagnósticos psiquiátricos, os mais comuns são depressão, ansiedade e ajustamento. Essa prevalência maior pode ser explicada devido a questões fisiológicas, como a inflamação gerada pela doença e aos tratamentos para impedir o avanço da patologia, mas também devido a sintomas de sofrimento existencial¹⁰.

As pesquisas do uso de psilocibina para pacientes oncológicos são as mais robustas até o momento, muitos estudos que foram realizados a partir da década de 60, já mostravam resultados favoráveis, no entanto tinham limitações metodológicas. Uma revisão sistemática, compilou dez ensaios publicados entre 1960 até 2018 com uma amostragem total de 445 pacientes e avaliou o uso de psicodélicos para transtornos psiquiátricos associados ao câncer, concluindo que as substâncias produzem melhoras rápidas e sustentadas no sofrimento psicológico¹⁰.

Em 2011 um ensaio clínico com 12 pacientes no qual os indivíduos atuavam como seus próprios controles. Foi utilizada dose de 0,2mg/kg de psilocibina e niacina como placebo, para pacientes com câncer avançado associado com transtorno de ajustamento ou ansiedade. A pesquisa obteve resultados de melhora do humor e diminuição da ansiedade, porém sem significância estatística¹¹. (Ver esse artigo)

Em 2016 foi desenvolvido um estudo semelhante ao citado acima que reuniu 29 participantes e administrou uma dose de psilocibina 0,3mg/kg para um grupo versus placebo, ambos os grupos foram acompanhados por psicoterapia. Com sete semanas houve crossover dos participantes. Após receber psilocibina os grupos tiveram reduções imediatas e sustentadas escalas de ansiedade e mantiveram os benefícios em um follow up de 6 meses¹². Em um follow

up deste estudo após 4 anos com 15 participantes foi constatado que a redução da pontuação em escalas foi mantida¹³.

Uma equipe de John Hopkins aplicou um estudo em 51 pacientes com sintomas de ansiedade e ou depressão ocasionados pelo diagnóstico de câncer com risco de vida. Usou psilocibina na dose de 22-30mg e controlou com placebo associado em ambos grupos com psicoterapia. A psilocibina foi superior ao placebo com alterações positivas do humor, comportamento e diminuição da ansiedade¹⁴.

Os estudos demonstram que existem associações significativas entre a vivência de experiências místico-religiosas durante o efeito da psilocibina e as mudanças positivas duradouras. No entanto, os estudos apresentam vieses de seleção, de desempenho, de detecção, de atrito e de relato¹⁵.

3.2 PSILOCIBINA E DEPRESSÃO

Depressão é outro transtorno na psiquiatria que as pesquisas com psilocibina estão aumentando. Em 2020 realizou-se uma metanálise de 4 estudos com amostra de 117 participantes para avaliar a substância nos sintomas depressivos e ansiosos, no entanto esses estudos foram os mesmos citados no tópico anterior, com pacientes oncológicos. A metanálise concluiu que apesar dos vieses a substância mostra-se promissora, no entanto, é imperativo mais pesquisas¹⁵.

Em 2021 foi publicado no New England Journal of Medicine um ensaio clínico duplo cego randomizado comparando psilocibina e escitalopram em 59 pacientes, foram incluídos pacientes com transtorno depressivo moderado a grave. 30 pacientes receberam 2 doses de 25mg de psilocibina com intervalo de 3 semanas e o outro grupo com 29 pacientes foi introduzido 10 mg de escitalopram por 3 semanas e após progredida dose para 20mg por mais 3 semanas de estudo os dois grupos foram acompanhados com psicoterapia¹⁶.

O estudo não mostrou diferença significativa entre os dois grupos estudados, com alguns desfechos favorecendo a psilocibina, porém sem relevância estatísticas. Uma das limitações, que o próprio trabalho cita, é que houve um curto tempo para uma resposta terapêutica do escitalopram, caso o estudo se prolongasse, uma possibilidade seria uma eficácia melhor no grupo do ISRS¹⁶.

Em um estudo aberto publicado na The Lancet foram administradas 2 doses de psilocibina (10mg e 25mg com intervalo de 1 semana) com 20 pacientes com depressão unipolar resistente ao tratamento associado à psicoterapia. Foram incluídos no estudo apenas indivíduos que haviam realizado mais de dois (4,6- 2,6) antidepressivos por tempo adequado¹⁷.

Os sintomas foram acentuadamente reduzidos durante os seis meses de acompanhamento¹⁸, com o efeito máximo em 5 semanas.

Foi realizado um ensaio clínico randomizado duplo cego com 24 pacientes para testar a psilocibina no tratamento da depressão unipolar. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: um que recebeu o tratamento imediatamente e outro que ficou em lista de espera por 8 semanas para receber o ativo. Os pacientes tiveram resposta estatisticamente significativa nos sintomas depressivos, ansiosos e redução de ideação suicida. O acompanhamento do estudo foi de 4 semanas após a intervenção¹⁹.

3.3 PSILOCIBINA E ADICÇÃO

Pressupõe que os psicodélicos possuem um potencial terapêutico para o tratamento de dependências há décadas. A Psilocibina e o LSD já foram prescritos empiricamente com essa finalidade, principalmente na adicção de álcool e tabaco, na época alguns estudos foram desenvolvidos, todavia com limitações metodológicas. Há também relatos antropológicos que os psicodélicos podem conferir algum benefício contra a adicções²⁰, no entanto, mesmo após retomadas as pesquisas, até a presente data nos bancos de dados ainda há poucos estudos concluídos sobre o tema.

Foi conduzido um estudo piloto aberto com 15 participantes dependentes de nicotina, sem outras comorbidades psiquiátricas, que já haviam realizado tratamento farmacológico para cessação de tabagismo, porém sem sucesso. Os indivíduos receberam terapia cognitivo comportamental para cessação do tabagismo e psilocibina em altas doses, a primeira dose administrada após um período de abstinência, a segunda e terceira doses foram administradas após 2 e 8 semanas da primeira dose, respectivamente²¹.

Em um follow up de 6 meses desses pacientes, 12 mantinham-se abstinentes. Após um ano do estudo, 10 pacientes permaneciam sem fumar, os níveis de nicotina foram pesquisados pela urina e exalação de monóxido de carbono²². Um novo estudo qualitativo foi realizado após 30 meses e 9 pacientes mantiveram a abstinência comprovada por exames complementares²³.

O mesmo autor do estudo acima realizou uma pesquisa online anônima retrospectiva com 358 indivíduos que relataram ter parado ou reduzido o tabagismo após ingestão de psicodélicos agonistas de 5HT_{2A}, em ambientes não clínicos há mais de 1 ano atrás. A psilocibina foi a droga mais utilizada pelos indivíduos e a mais associada com abstinência total, 74% dos pacientes do estudo relataram abstinência há mais de 2 anos, o restante dos pacientes reduziram o consumo ou mantiveram abstinência por um período e após recaíram²⁴. Esse estudo

não apresenta nenhuma conclusão definitiva, pois apesar da amostra considerável possui inúmeros vieses.

Um estudo para avaliar os benefícios da psilocibina no consumo de álcool foi conduzido em 10 voluntários com critérios de dependência. Foi administrado 2 doses de psilocibina com 4 semanas de intervalo acompanhado de psicoterapia antes, durante e após a medicação. Os dias de consumo pesado de álcool diminuíram significativamente após a primeira dose de psilocibina e foram mantidos durante o follow up de 36 semanas da pesquisa²⁵.

Em agosto de 2022 foi publicado o primeiro ensaio clínico randomizado duplo cego com placebo ativo e psilocibina para investigar o potencial terapêutico da substância para dependência de álcool. Foram incluídos 95 pacientes, divididos em 49 no grupo de psilocibina e 46 no grupo placebo. Os pacientes que receberam o psicodélico tiveram menos dias de consumo excessivo de álcool comparados ao placebo durante as 36 semanas da pesquisa. No final da pesquisa 23 pacientes tratados com psilocibina mantiveram abstinentes (Número necessário para tratar [NNT]: 4,5) contra 11 indivíduos que receberam placebo. Um total de 30 pacientes tiveram redução do consumo excessivo de álcool (NNT 4,4) versus 18 pacientes do grupo placebo, a razão de chances variou entre 2,03 a 4,74. Foi realizada também uma análise da redução do nível de risco proposta pela OMS associado ao consumo de álcool no acompanhamento dos pacientes, o resultado do grupo da psilocibina foi de 6,59 versus 13,0 do grupo placebo (diferença média de 6,4, 95% de intervalo de confiança 2,22-10,6. p valor 0,003). Esse foi o estudo com a maior amostra de pacientes²⁶.

Em outubro de 2022 foi publicado um protocolo para ensaios clínicos randomizado duplo cego controlados com placebo. A pesquisa pretende investigar em 90 pacientes o impacto da redução de consumo total de álcool, avaliar a faixa terapêutica da psilocina plasmática e realizar estudos de neuroimagem, a previsão de término do estudo será em 2024²⁷.

Nos artigos pesquisados para essa revisão alguns autores mostraram- se empolgados com o uso de psilocibina para tratar dependências, apesar das escassas evidências. Atribuem parte do efeito para cessação do vício aos efeitos positivos persistentes e melhores respostas quando vivenciam experiências místico-religiosas. Chegam a cogitar que esses resultados podem ser equivalentes para outras dependências, a citar: opióides, cocaína, metanfetamina, cannabis e jogos²⁰.

3.4 PSILOCIBINA E TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO

Nove indivíduos participaram de um ensaio clínico aberto com 4 doses de psilocibina com intervalo de 1 semana entre elas e sendo uma dessas doses um placebo duplo cego. Os

pacientes tinham sintomas de TOC moderado a grave com média de 3,4 falhas medicamentosas prévias e cinco dos pacientes estavam com prejuízo laboral devido a sua condição. Os indivíduos ficaram em uma observação psiquiátrica por 24h após a administração das doses e todos os pacientes relataram alívio acentuado dos sintomas, com redução de 23-100% da linha de base na Escala Obsessivo-Compulsiva YaleBrown (YBOCS) em uma ou mais sessões. Dois pacientes relataram alívio sintomático duradouro por uma semana e um paciente apresentou remissão durante os 6 meses de acompanhamento²⁸.

Nenhum outro estudo foi realizado para avaliar a eficácia da psilocina para TOC, nos bancos de dados pesquisados encontra-se apenas relatos de caso e estudos com modelos animais²⁹. Esse único estudo citado foi realizado com uma amostra pequena e obteve resultados positivos, no entanto, ainda muito escassos.

3.5 PSILOCIBINA E ANOREXIA

Um dos primeiros trabalhos com uso de psilocibina foi realizado em 1959 em um estudo de caso com uma paciente de 35 anos que possuía anorexia nervosa e realizou duas doses psilocibina injetável com intervalo de quatro dias e por relatos autobiográficos a paciente declarou que conseguiu entender a psicogênese da sua doença e a partir de então teve uma melhora clínica imediata e duradoura³⁰.

Não foi encontrado nas plataformas de pesquisas nenhum ensaio clínico randomizado concluído para avaliar o potencial terapêutico da droga para o tratamento de anorexia, no entanto, ao menos três ensaios estão em desenvolvimento³¹.

3.6 PSILOCIBINA E MICRODOSES

Microdoses de psicodélicos é um assunto que vem ganhando espaço nas mídias nos últimos anos, no entanto, não há um consenso científico para definição da microdosagem, alguns relatam que é 1% da droga farmacologicamente ativa e outros definem como aproximadamente entre um décimo a um vigésimo de uma dose recreativa. Johnstad enfatiza que microdose significa “tomar uma dose suficientemente pequena para não causar intoxicação ou alteração da consciência”^{32,33}.

Especula-se que o uso da microdose pode melhorar tarefas cognitivas, aumentar o nível de energia física, auxiliar na regulação emocional e diminuir sintomas de depressão e ansiedade³⁴.

A maior parte dos dados sobre o tema não tem respaldo da comunidade científica e é discutida em fóruns online e livros. O protocolo de posologia mais usado é o proposto por

Fadiman em seu livro que sugere dois dias consecutivos de tomada da droga seguidos por dois dias sem a dosagem³².

Em 2018 foi realizado um estudo sem grupo controle, aberto e com uma microdose incerta durante um evento organizado por uma sociedade psicodélica. Os resultados foram que houve uma melhora do desempenho do pensamento convergente e divergente e não teve efeitos na inteligência, após aplicação de testes³⁵.

Em 2022 foi publicado um ensaio clínico duplo cego randomizado controlado com placebo com 34 participantes e foi utilizada a dose de 0,5g de cogumelos secos (estimado em 0,9mg de psilocibina) . De acordo com o estudo, não houve impacto significativo na criatividade, cognição e medidas auto-referidas de saúde mental e bem-estar, todavia, foi encontrado uma tendência de desempenho prejudicado em algumas tarefas cognitivas³⁶.

Outro estudo publicado com 58 indivíduos controlado por placebo, foi utilizado 0,7g de trufas secas contendo psilocibina, equivalente à 1,5mg de psilocibina. Foi avaliado o efeito em sintomas de depressão e ansiedade, processamento de emoções e consciência interoceptiva, no entanto não foi encontrada diferença significativa com o placebo em nenhuma das áreas pesquisadas³⁷.

3.7 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

Até o momento não existe um valor padrão para uma dose letal de psilocibina em seres humanos¹, a droga apresenta toxicidade reduzida com probabilidade muito baixa de induzir alterações fatais por causas orgânicas. As mortes descritas associadas à ingestão não tem ligação com a sua toxicidade, mas foram devido a alterações comportamentais resultantes dos efeitos perturbadores que podem ser evitados em ambientes controlados³⁸.

Os efeitos colaterais agudos mais comuns descritos nos estudos foram: cefaleias, náuseas, ansiedade, elevação fugaz da pressão arterial e frequência cardíaca e sintomas de despersonalização e desrealização. Em contextos não controlados é comum efeitos da chamada “bad trip” em que o indivíduo experimenta sintomas desagradáveis e prolongados como ansiedade, medo ou pânico, ideação paranóide e disforia³⁹.

A maioria dos estudos inclui como critérios de exclusão indivíduos com hipertensão arterial descontrolada e transtornos psiquiátricos psicóticos como esquizofrenia ou transtorno afetivo bipolar tipo 1. Não é recomendado também que os pacientes possuam antecedentes familiares de primeiro ou segundo grau com essas patologias³⁹.

No entanto, à medida que os psicodélicos se difundiram na sociedade o uso recreativo aumentou e algumas pessoas relataram sintomas contínuos meses após a intoxicação,

principalmente alterações visuais (alucinações geométricas, falsa percepção de movimento, macro e micropsia) e *flashbacks*. Essa condição é chamada de “Transtorno Perceptivo Persistente Alucinógeno”, apesar de ter sido descrita há décadas é um transtorno pouco estudado, com prevalência desconhecida e fisiopatologia incerta, mais associado ao uso de LSD⁴⁰.

No Brasil os cogumelos mágicos podem ser comprados legalmente em websites autorizados, apesar da recomendação de não ingerir o produto e que a empresa não se responsabiliza por danos causados pela ingestão. Para fins recreativos os usuários ingerem entre 1 a 5g de cogumelos secos que podem corresponder aproximadamente de 10 a 50mg de psilocibina⁴¹.

É relatado que o uso repetido de psilocibina levará a alta tolerabilidade e que pode haver tolerância cruzada com outros psicodélicos como LSD e mescalina. Não existe evidência que cause adição ou dependência, no entanto, a literatura é insuficiente, é necessário que haja mais estudos de farmacocinética e farmacodinâmica para investigar seus metabólitos adicionais, alvos biológicos centrais e periféricos e caracterizar melhor o perfil de abuso e dependência⁴².

4 CONCLUSÃO

Apesar de aparentemente promissor para psicofarmacologia e com alguns resultados auspiciosos, não podemos inferir que estamos diante de uma panaceia. O ressurgimento da terapia com psicodélicos mantém os erros das décadas passadas com estudos repletos de vieses, limitações metodológicas e amostragem insuficiente.

É importante diferenciar o impacto da psicoterapia associado ao uso da psilocibina e entender qual a parte de ganho de cada terapêutica, assim como esclarecer o motivo de que as pessoas que experimentaram experiências místico religiosas obtiveram, em média, resultados melhores e mais duradouros na maioria dos estudos.

Em todos os transtornos pesquisados ainda são necessários estudos melhor desenhados de fase II e III multicêntricos para definições claras da eficácia ou não da psilocibina.

REFERÊNCIAS

- 1- Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules* [Internet]. 2021 Jan 1;26(10):2948. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/10/2948/htm#B13-molecules-26-02948>
- 2- Zamaria, J.A. A Phenomenological Examination of Psilocybin and its Positive and Persisting Aftereffects. *NeuroQuantology* 2016, 14.
- 3-Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology* [Internet]. 2018 Nov;142:200–18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002839081730638X>
- 4- Geiger HA, Wurst MG, Daniels RN. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. *ACS Chemical Neuroscience*. 2018 Jun 29;9(10):2438–47.
- 5- Kargbo, R.B. Psilocybin Therapeutic Research: The Present and Future Paradigm. *ACS Med. Chem. Lett.* 2020, 11, 399–402.
- 6- Nutt D. Psychedelic drugs-a new era in psychiatry?. *Dialogues Clin Neurosci.* 2019;21(2):139-147. doi: 10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt. PMID: 31636488; PMCID: PMC6787540.
- 7- Mertens LJ, Preller KH. Classical Psychedelics as Therapeutics in Psychiatry – Current Clinical Evidence and Potential Therapeutic Mechanisms in Substance Use and Mood Disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2021 Jan 20;
- 8- Pokorny T, Preller KH, Kometer M et al. Effect of psilocybin on empathy and moral decision-making. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20: 747–757
- 9- Nutt DJ, King LA, Nichols DE. Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature Reviews Neuroscience* [Internet]. 2013 Jun 12;14(8):577–85. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn3530>
- 10- Ross S. Therapeutic use of classic psychedelics to treat cancer-related psychiatric distress. *International Review of Psychiatry*. 2018 Jul 4;30(4):317–30.
- 11- Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*. 2011 Jan 3;68(1):71.
- 12- Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes 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*. 2016 Nov 30;30(12):1165–80.
- 13- Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, Mennenga SE, Ponté KL, Guss J, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology*. 2020 Jan 9;34(2):155–66.

- 14- 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* [Internet]. 2016 Nov 30;30(12):1181–97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5367557/>
- 15- Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, Raison CL, Hutson PR. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Research* [Internet]. 2020 Feb;284:112749. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016517811930811X>
- 16- Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Apr 15;384(15):1402–11. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032994>
- 17- 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 Jul;3(7):619–27.
- 18- 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*. 2017 Nov 8;235(2):399–408.
- 19- Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2020 Nov 4;78(5). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2772630>
- 20- Johnson MW. Classic Psychedelics in Addiction Treatment: The Case for Psilocybin in Tobacco Smoking Cessation. *Disruptive Psychopharmacology*. 2022;213–27.
- 21- Garcia-Romeu A, Griffiths R, Johnson M. Psilocybin-Occasioned Mystical Experiences in the Treatment of Tobacco Addiction. *Current Drug Abuse Reviews*. 2015 Feb 20;7(3):157–64.
- 22- Matthew W. Johnson, Albert Garcia-Romeu & Roland R. Griffiths (2017) Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43:1, 55-60, DOI: 10.3109 /00952990.2016.1170135
- 23- Noorani T, Garcia-Romeu A, Swift TC, Griffiths RR, Johnson MW. Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England) [Internet]. 2018;32(7):756–69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29938565>
- 24- Johnson MW, Garcia-Romeu A, Johnson PS, Griffiths RR. An online survey of tobacco smoking cessation associated with naturalistic psychedelic use. *Journal of Psychopharmacology*. 2017 Jan 18;31(7):841–50.
- 25- Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of*

psychopharmacology (Oxford, England) [Internet]. 2015;29(3):289–99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586396>

26- Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, Baron T, Forcehimes AA, Laska E, et al. Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2022 Aug 24;

27- Jensen ME, Stenbæk DS, Juul TS, Fisher PM, Ekstrøm CT, Knudsen GM, et al. Psilocybin-assisted therapy for reducing alcohol intake in patients with alcohol use disorder: protocol for a randomised, double-blinded, placebo-controlled 12-week clinical trial (The QUANTUM Trip Trial). *BMJ Open*. 2022 Oct;12(10):e066019.

28- Moreno, Francisco A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L.. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder." *Journal of clinical Psychiatry* 67.11 (2006): 1735-1740.

29- Jacobs E. A potential role for psilocybin in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychedelic Studies* [Internet]. 2020 Jul 17;4(2):77–87. Available from: <https://akjournals.com/view/journals/2054/4/2/article-p77.xml>

30- Verroust V, Zafar R, Spriggs MJ. Psilocybin in the treatment of anorexia nervosa: The English transition of a French 1959 case study. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2021 Oct;179(8):777–81.

31- Spriggs MJ, Douglass HM, Park RJ, Read T, Danby JL, de Magalhães FJC, et al. Study Protocol for “Psilocybin as a Treatment for Anorexia Nervosa: A Pilot Study.” *Frontiers in Psychiatry*. 2021 Oct 20;12.

32- Fadiman J (2011) *The Psychedelic Explorer’s Guide: Safe, Therapeutic, and Sacred Journeys*. South Paris, ME: Park Street Press.

33- Johnstad PG (2018) Powerful substances in tiny amounts: An interview study of psychedelic microdosing. *Nord Stud Alcohol Dr* 35: 39–51.

34- Kuypers KP, Ng L, Erritzoe D, Knudsen GM, Nichols CD, Nichols DE, et al. Microdosing psychedelics: More questions than answers? An overview and suggestions for future research. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 2019 Jul 14;33(9):1039–57.

35- Prochazkova L, Lippelt DP, Colzato LS, Kuchar M, Sjoerds Z, Hommel B. Exploring the effect of microdosing psychedelics on creativity in an open-label natural setting. *Psychopharmacology*. 2018 Oct 25;235(12):3401–13.

36- Cavanna F, Muller S, de la Fuente LA, Zamberlan F, Palmucci M, Janeckova L, et al. Microdosing with psilocybin mushrooms: a double-blind placebo-controlled study. *Translational Psychiatry*. 2022 Aug 2;12(1).

37- Marschall J, Fejer G, Lempe P, Prochazkova L, Kuchar M, Hajkova K, et al. Psilocybin microdosing does not affect emotion-related symptoms and processing: A preregistered field and lab-based study. *Journal of Psychopharmacology*. 2021 Dec 17;36(1):97–113.

- 38- Araújo AM, Carvalho F, Bastos M de L, Guedes de Pinho P, Carvalho M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Archives of Toxicology*. 2015 Apr 16;89(8):1151–73.
- 39- Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards D, Jesse R, Maclean KA, et al. Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *J Psychopharmacol*. 2018 Jan;32(1):49–69.
- 40 Martinotti G, Santacroce R, Pettorruso M, Montemitro C, Spano MC, Lorusso M, Di Giannantonio M, Lerner AG. Hallucinogen Persisting Perception Disorder: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Brain Sciences*. 2018; 8(3):47.
- 41- Van Amsterdam, J.; Opperhuizen, A.; Brink, W.V.D. Harm potential of magic mushroom use: A review. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2011, 59, 423–429
- 42- CARNEIRO, Antonio Dias. Psilocibina – Potencial terapêutico em Psiquiatria. 2021. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Beira Interior, Covilhã, 2021.