



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

SUZANA GABRIELY DE QUEIROZ BEZERRA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DA PSILOCIBINA NO TRANSTORNO
DEPRESSIVO: UMA REVISÃO**

CUITÉ – PB

2022

SUZANA GABRIELY DE QUEIROZ BEZERRA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DA PSILOCIBINA NO TRANSTORNO
DEPRESSIVO: UMA REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Francinalva Dantas de Medeiros

CUITÉ-PB

2022

B574p Bezerra, Suzana Gabriely de Queiroz.

Potencial terapêutico da psilocibina no transtorno depressivo: uma revisão. / Suzana Gabriely de Queiroz Bezerra. - Cuité, 2022.

43 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2022.

"Orientação: Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros".

Referências.

1. Depressão. 2. Transtorno mental - depressão. 3. Sofrimento psíquico. 4. Psicoterapia psicodélica assistida. 5. Psilocibina - depressão - tratamento. 6. Ansiedade - tratamento. 7. Cogumelos - *Psilocybe*. I. Medeiros, Francinalva Dantas de. II. Título.

CDU 616.895.4(043)

SUZANA GABRIELY DE QUEIROZ BEZERRA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DA PSILOCIBINA NO TRANSTORNO
DEPRESSIVO: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Aprovado em: __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Francinalva Dantas de Medeiros
Universidade Federal de Campina Grande
Orientadora

Profª Drª Alynne Mendonça Saraiva Nagashima
Universidade Federal de Campina Grande
Banca examinadora

Profª Drª Deborah Dornellas Ramos
Universidade Federal de Campina Grande
Banca examinadora

Dedico este trabalho a minha querida avó Francisca Matilde de Queiroz, ela foi exemplo de força e coragem na família, sonhou com esse momento junto a mim, queria dizer que conseguimos vó.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e por cuidar de mim, me dando força, sabedoria e saúde para lidar com todos os obstáculos encontrados ao longo dessa jornada.

À toda minha família que sempre esteve acompanhando de perto os meus passos na graduação, deixo aqui minha eterna gratidão a todo o apoio e incentivo.

Aos meus pais, Ana Santana de Queiroz e José Bezerra Filho por ter me dado todo o suporte necessário, sem vocês, o caminho até aqui teria sido muito mais árduo.

Ao meu companheiro, Brhemme da Cunha Prudêncio por estar sempre ao meu lado.

Aos meus amigos, por todo apoio e todos os momentos únicos e especiais, que tornaram esses cinco anos muito mais leves, em especial a minha irmã Laura Carolina de Lima Romeu, ela foi essencial em toda a trajetória universitária e para minha vida.

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a Francinalva Dantas de Medeiros, por toda ajuda, paciência, disponibilidade, confiança e compreensão.

Aos professores que contribuíram para minha formação, deixo aqui toda admiração e respeito, em especial a Prof.^a Dr.^a Alynne Mendonça Saraiva Nagashima e Prof.^ª.Dr.^a. Deborah Dornellas Ramos, por aceitar o convite para avaliação desse trabalho.

“Para navegar contra a corrente são necessárias condições raras: espírito de aventura, coragem, perseverança e paixão.”

Nise da Silveira

RESUMO

A depressão é um transtorno mental que envolve diversos fatores etiológicos, afetando a saúde mental e física do indivíduo além de interferir no dia a dia, principalmente por envolver sofrimento psíquico, o que pode trazer também agravamentos como o surgimento de doenças crônicas e virais, se tornando uma condição de saúde preocupante. A busca por novos métodos cresce à medida que os métodos tradicionais não se mostram eficazes em alguns casos, alternativas terapêuticas como a Psicoterapia Psicodélica Assistida com psilocibina (PAP) tem se demonstrado promissora no manejo da depressão. O presente estudo teve como objetivo principal realizar uma revisão integrativa de literatura sobre a psilocibina e seu potencial terapêutico no tratamento da depressão. Foram selecionados 12 artigos incluindo estudos pré-clínicos, clínicos e randomizados para este trabalho. Os ensaios realizados com psilocibina demonstraram eficácia em indivíduos com transtornos depressivos e de ansiedade, a substância causou alguns efeitos colaterais transitórios durante as sessões, no entanto possui um alto perfil de segurança e baixo índice de dependência.

Palavras chaves: Depressão; Cogumelos *psilocybe*; Psilocibina; Terapia psicodélica.

ABSTRACT

Depression is a mental disorder that involves several etiological factors, affecting the mental and physical health of the individual, in addition to interfering with daily life, mainly because it involves psychological suffering, which can also bring aggravations such as the emergence of chronic and viral diseases, if making it a worrisome health condition. The search for new methods grows as traditional methods are not effective in some cases, therapeutic alternatives such as psilocybin-assisted psychedelic psychotherapy (PAP) have shown promise in the management of depression. The present study aimed to carry out an integrative literature review on psilocybin and its therapeutic potential in the treatment of depression. Twelve articles including preclinical, clinical and randomized studies were selected for this work. Trials performed with psilocybin demonstrate efficacy in individuals with depressive and anxiety disorders, the substance caused some transient side effects during sessions, however it has a high safety profile and low dependency rate.

Keywords: Depression; Psilocybe mushrooms; Psilocybin; psychedelic therapy;

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção de artigos.....	18
Figura 2. Exemplos de expressões faciais típicos da depressão: a. Sobrancelhas levantadas, b. Sobrancelhas abaixadas, c. Suco nasolabial aprofundado, d. Canto do lábio caído.....	20
Figura 3. Molécula do LSD seguida por pintura do químico Albert Hoffman.....	24
Figura 4. Compostos psicodélicos.....	25
Figura 5. Exemplos de cogumelos produtores de psilocibina. (a) <i>Psilocybe cubensis</i> . (b) <i>Psilocybe caerulescens</i> . (c) <i>Psilocybe mexicana</i>	27
Figura 6. <i>Psilocybe congolensis</i> ; <i>Psilocybe complex cubensis</i>	27
Figura 7. Desenho das pinturas em Tassili n'Ajjer exibindo figuras humanóides dançando ou correndo, com cogumelos em suas cabeças indicando influência sob suas mentes.....	28
Figura 8. Estrutura química da psilocibina e psilocina.....	29
Figura 9. Esquema do mecanismo de ação proposto para psilocina.....	29
Figura 10. Níveis de ações no cérebro dos psicodélicos.....	30
Figura 11. Modelo de terapia assistida por MDMA em pacientes brasileiros com transtorno de estresse pós-traumático (PTSD).....	31

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Subtipos de depressão e suas características.....	21
Quadro 2. Distribuição dos artigos selecionados de acordo com autores e ano da publicação, título no qual idioma foi publicado e tipo de estudo.....	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5HT	5-hidroxitriptamina
5-MEO-DMT	5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDI	Inventário de Depressão de Beck
DA	Dopamina
DMT	Dimetiltryptamina
DSM V	Manual Diagnostico e Estatístico De Transtornos Mentais 5ªedição
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Encefalograma
FC	Conectividade Funcional
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos
fMRI	Ressonância magnética funcional
HAM-D	Avaliação de Depressão de Hamilton
IMAO	Inibidor da enzima monoamino-oxidase
LSD	Dietilamida do ácido lisérgico
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAP	Terapia Psicodélica Assistida
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PIC	Prática Integrativa e Complementar
PTSD	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
QIDS-SR	Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva
SELF-Ris	Escala e Inventário de Autorrelato
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Autônomo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3 METODOLOGIA.....	17
3.1 Delineamento do estudo.....	17
3.1.1 Estratégia de busca.....	17
3.1.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	17
3.1.3 Análise de dados.....	18
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
4.1 Depressão.....	19
4.1.2 Sintomatologia.....	19
4.1.3 Fisiopatologia.....	20
4.1.4 Tratamento.....	22
4.2 Utilização de psicodélicos.....	23
4.2.1 Contexto histórico.....	23
4.2.2 Classificação.....	25
4.3 Psilocibina.....	26
4.4 Terapia psicodélica assistida.....	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

A qualidade de saúde e de vida das pessoas podem ser afetadas quando existe a presença de sofrimento psíquico e transtornos mentais, uma vez que estes exercem efeitos negativos no cotidiano, e podem se agravar ou instalar fatores de riscos para doenças crônicas e doenças virais, contribuindo com o aumento dos anos vividos com incapacidades (BARROS *et al.*, 2020). A depressão é um transtorno mental que envolve diversos fatores etiológicos, afetando a saúde mental e física do indivíduo além de interferir no dia a dia (LELIS *et al.*, 2020).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2017) estima-se que 3,8% da população é afetada, incluindo 5,0% entre adultos e 5,7% entre adultos com mais de 60 anos. Aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo são diagnosticadas, no Brasil a depressão atinge 11,5 milhões de pessoas (5,8% da população), se tornando uma condição de saúde preocupante, especialmente quando é recorrente e possui intensidade moderada ou grave. Em casos mais críticos, a depressão pode levar ao risco de suicídio.

Junto a essa incidência crescente, também houve avanços terapêuticos nos últimos tempo, no entanto, estima-se que 44% dos pacientes não respondem à duas terapias antidepressivas consecutivas, e cerca de 33% dos pacientes não apresentam melhoras após quatro terapias diferentes seguidas com antidepressivos tradicionais (PIO *et al.*, 2021). Recentemente, alternativas terapêuticas como a Psicoterapia Psicodélica Assistida (PAP) tem se demonstrado promissoras no manejo da depressão. A busca por novos métodos cresce à medida que os métodos tradicionais não se mostram eficazes em alguns casos (LINARTEVICH *et al.*, 2021).

A PAP tem como principal característica o uso terapêutico de uma substância psicoativa potente, em um mínimo de sessões, em que os indivíduos são monitorados e acolhidos por profissionais de saúde mental capacitados, durante o efeito da droga. Além disso, são acompanhadas por psicoterapia integrativa e preparatória, em que ocorre sessões sem o uso da droga antes e depois da utilização da substância (SCHENBERG, 2018).

Os psicodélicos são considerados uma classe de substâncias com pontuação relativamente alta em segurança fisiológica e psicológica quando usados sob supervisão em um ambiente controlado. Quando administrados em doses adequadas, não ocasionam dependência ou efeitos adversos que não sejam controláveis na presença de alguém que possa fornecer suporte psicológico, se necessário (KUYPERS, 2020).

Dentre estes destacamos a psilocibina, que é um alcalóide fúngico, derivado de cogumelos do gênero *Psilocybe*, caracterizado como uma triptamina/indolamina, com estrutura

semelhante a serotonina, e é classicamente reconhecida por suas propriedades psicodélicas (PIO *et al.*, 2021). Os cogumelos psilocibinos eram conhecidos como teonanacatl, que significa “carne de deus” e eram utilizados pelos xamãs da civilização Asteca em rituais religiosos e divinos em busca da cura (OTT; BIGWOOD, 1978, *apud* NICHOLS, 2016). Nas sociedades mesoamericanas pré-colombianas abrangendo culturas como Olmeca, Zapoteca, Maia e Asteca, era comum o uso de materiais e substâncias naturais psicoativas (CAROD-ARTAL, 2015, *apud* NICHOLS, 2016).

O símbolo da cabeça do cogumelo em artes rupestres de Bradshaw e Sandawe encontradas nas regiões de Kimberly da Austrália e de Kolo no leste da Tanzânia, respectivamente, representa o uso da psilocibina e das práticas xamânicas que utilizavam os cogumelos psicoativos (PETTIGREW, 2011 *apud* NICHOLS, 2016). No entanto, estes só foram descobertos pela ciência moderna no final dos anos 1950, quando metabolitos secundários foram isolados e identificados pela primeira vez por Albert Hoffman (CARHART-HARRIS *et al.*, 2016).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), concedeu a autorização para utilização de psilocibina em um estudo para tratar depressão grave, no entanto foi negado por um comitê de ética duas vezes, afirmando que essas substâncias não deveriam ser utilizadas em pesquisas científicas, o consentimento para pesquisa veio após ação administrada, porém com um atraso superior a um ano. A ANVISA reconhecendo a dificuldade em pesquisas, propôs novas normas em 2018 (consulta pública 587/2018) que dispõe sobre que dispõe sobre o controle de importações e exportações de plantas, substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, e em abril de 2020 aprovou a resolução da diretoria colegiada 367, que permite a importação e exportação de plantas e substâncias sujeitas a controle especial para fins de ensino, pesquisa e desenvolvimento (SCHENBERG, 2020)

Ainda de acordo com Schenberg (2018) pode-se observar que a PAP está demonstrando resultados clínicos excelentes mesmo em casos de depressão resistente ao tratamento. Levando em consideração que a depressão é um transtorno que possui alto índice de casos diagnosticados todos os anos, e que os tratamentos convencionais nem sempre demonstram bons resultados, pois possuem eficácia limitada, se faz importante a busca por novos métodos de tratamento, ampliando assim as alternativas terapêuticas. O presente estudo buscou investigar o potencial terapêutico da psilocibina, através de um levantamento de estudos encontrados na literatura, contribuindo com a propagação do conhecimento científico, e reforçar a importância da descoberta de alternativas mais eficazes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão da literatura sobre a psilocibina e seu potencial terapêutico no tratamento da depressão.

2.2 Objetivos específicos

- Relatar as contribuições sobre uso terapêutico assistido de cogumelos contendo psilocibina, no tratamento da depressão;
- evidenciar as propriedades farmacológicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas da Psilocibina;
- conhecer possíveis mecanismos, efeitos fisiológicos e possíveis riscos quanto ao uso.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

O presente estudo realizou uma revisão integrativa da literatura, a qual segundo Mendes; Silveira; Galvão (2008) consiste em uma investigação ampla de dados científicos, que permite obter um conhecimento profundo a respeito de determinado tema por meio de estudos anteriores, através buscas, avaliações e sínteses das informações analisadas. E buscou responder as seguintes questões norteadoras:

- A psilocibina presente nos cogumelos do gênero *psilocybe*, possui efeitos antidepressivos?
- Qual interação a substância possui com o receptor 5-HT_{2A} da serotonina e os possíveis mecanismos de ações envolvidos?
- Quais os possíveis riscos relacionados ao seu uso?

3.1.1 Estratégia de busca

A pesquisa foi realizada através de acesso disponível via internet, no período de novembro de 2021 a fevereiro de 2022. Os dados foram extraídos de forma sistemática em bases de dados nacionais e internacionais: Periódicos Capes, Scielo, *Medline*, Lilacs, Pubmed, *ScienceDirect*. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave e delimitadores: “Psilocybin and Depression”, “Psychedelics and effects therapeutics” “psychotherapy and psychedelics”, a pesquisa deu prioridade aos artigos publicados nos últimos 10 anos, citando alguns estudos mais antigos por serem publicações de referência no tema.

Para o estudo bibliográfico foram selecionados e analisados de forma rigorosa, artigos originais, artigos de revisão e editoriais escritos nos idiomas inglês e português que discorram sobre o tema, objetivando descrever a relação do uso da psilocibina com a fisiopatologia da depressão.

3.1.2 Critérios de inclusão e exclusão:

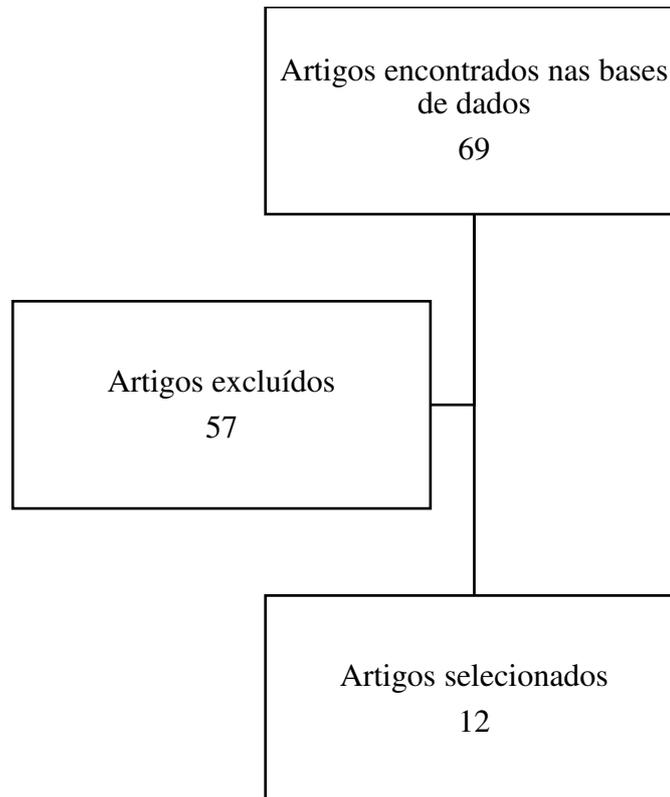
Os critérios de inclusão na elaboração do trabalho foram estudos: quantitativos ou qualitativos relacionados ao uso da psilocibina e suas implicações farmacológicas no tratamento da depressão; influência da terapia psicodélica assistida utilizando a psilocibina; artigos originais escritos nas línguas inglesa e portuguesa disponíveis via internet. Foram critérios de exclusão: Teses, monografias e artigos em duplicidade. Além desses, foram excluídos também

estudos com metodologias contestáveis e estudos diferentes de Ensaio Clínicos; Meta-Análises ou Testes Controlados Randomizados (TCRs).

3.1.3 Análise de dados

Para coleta de dados, foi realizada a análise de conteúdo, onde foram coletadas informações como: título do artigo, autor (ano), tipo de pesquisa, objetivo e por fim, resultados e considerações que se relacionavam com a pergunta de pesquisa. Inicialmente foram identificados 69 artigos, após a análise, segundo os critérios de inclusão e exclusão, 12 estudos foram incluídos na amostra final, sendo excluídos os trabalhos que não se adequaram ao objetivo do trabalho, demonstrados no fluxograma a seguir, da figura 1.

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção de artigos



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Depressão

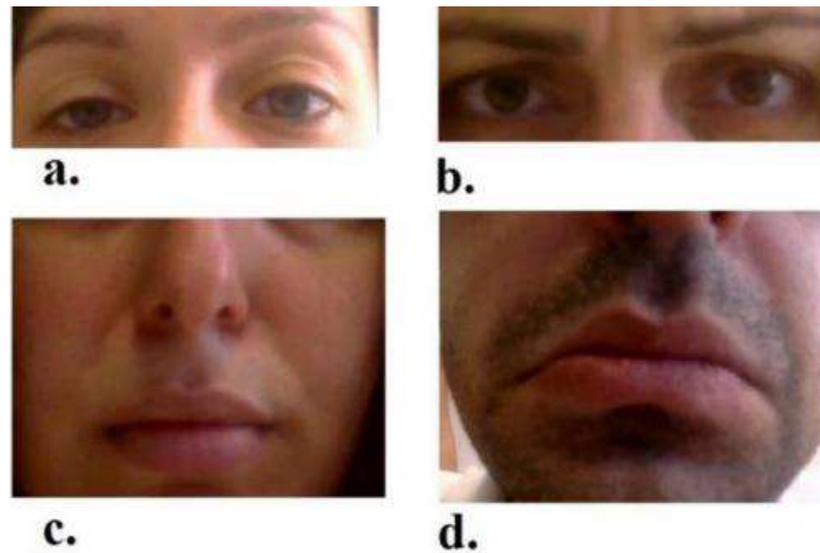
A depressão é considerada um dos transtornos psíquicos mais incapacitantes no mundo, a gravidade, frequência e duração dos sintomas não são os mesmos em pessoas com transtornos depressivos, pois dependem tanto do indivíduo como da sua condição intrínseca de acordo com a OMS (2017). No século XIX o neurologista e psiquiatra alemão Wilhelm Griesinger realizou a descoberta da depressão, afirmando que doenças mentais são doenças do cérebro, porém essa teoria já foi contestada, e atualmente sabe-se que a depressão possui vários fatores etiológicos como, genética, bioquímica e acontecimentos vitais (MACHADO; CASIRAGHI; 2021).

A “angústia” e a “dor” são características intensas da tristeza normal ou sintomas de um distúrbio clínico, a diferenciação depende tipicamente do contexto ou da circunstância em que esses sentimentos surgem, no entanto, é reconhecido que a tristeza é distinta dos transtornos depressivos, pois estes são heterogêneos e envolvem outras características, incluindo anedonia, sentimentos de inutilidade ou culpa, ideação suicida, fadiga, alterações no sono, apetite e peso e comprometimento cognitivo (ARIAS *et al.*, 2020).

4.1.2 Sintomatologia

O episódio depressivo pode ser classificado em leve, moderado e grave de acordo com o número e a gravidade dos sintomas, podendo apresentar-se como um único episódio ou episódios recorrentes, em algumas pessoas os sinais podem se expressar particularmente de forma física e não estão ligados a outra condição clínica de saúde, podendo ser gerais como dores, fadiga e fraqueza (OMS, 2017) ou mais específicos de acordo com o DSM-V (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição), como características melancólicas, agitação ou lentificação motora, sentimentos de desvalia ou culpa. Além desses, pode causar outros sintomas como dobra de Veraguth, ocorrência de expressões faciais tristes como sobrelhas abaixadas, depressor do canto do lábio, postura caída como mostra na figura 2 (PAMPOUCHIDOU *et al.*, 2017) humor deprimido, falta de prazer em realizar atividades que antes eram satisfatórias, ganho ou perda de peso em razão de alteração no apetite, insônia ou excesso de sono, dificuldade de concentração, inseguranças, ansiedade, e em casos mais graves pode levar ao suicídio (MACHADO; CASIRAGHI; 2021)

Figura 2. Exemplos de expressões faciais típicos da depressão: a. Sobrelhas levantadas, b. Sobrelhas abaixadas, c. Suco nasolabial aprofundado, d. Canto do lábio caído.



Fonte: PAMPOUCHIDOU et al., 2017

A avaliação da depressão é um processo complexo e o diagnóstico está associado a um grau significativo de incerteza dada a falta de limites objetivos e a necessidade de avaliar os sintomas dentro do quadro psicossocial atual da pessoa, contexto e história passada (SCHUMANN et al., 2012). A sintomatologia pode ser identificada por meio de escalas de avaliação preenchidas por um profissional de saúde mental que seja treinado para o manejo da entrevista clínica (PAMPOUCHIDOU et al., 2017).

Além do DSM, uma das escalas mais populares em ambientes clínicos é a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D), a partir dessa escala é possível avaliar a gravidade de 17 sintomas relacionados, como humor deprimido, ideação, insônia, trabalho e interesses, retardo psicomotor, agitação, ansiedade e sintomas somáticos (PAMPOUCHIDOU et al., 2017), no entanto ambos são questionados em relação a sua confiabilidade (CHMIELEWSKI, 2015). O diagnóstico clínico de depressão também pode ser apoiado por pontuações em escalas e inventários de autorrelato (Self-Ris) e Inventário de Depressão de Beck (BDI) (PAMPOUCHIDOU et al., 2017).

4.1.3 Fisiopatologia

Os comandos neuronais são realizados por meio de neurotransmissores, que são produzidos a partir de um precursor como tirosina, triptofano, colina ou outros alfa aminoácidos. De forma química ou elétrica esses sinais são transmitidos, gerando uma despolarização das células nervosas que envia um potencial de ação para liberar o neurotransmissor por ações de enzimas que estão armazenadas nas mitocôndrias, as

monoamino-oxidades. Após a liberação a vesícula sináptica compenetra-se a parede e os neurotransmissores como serotonina, dopamina, e norepinefrina são liberados na fenda sináptica. Estes são encarregados de controlar atividades cerebrais responsáveis por sensações como o sono, humor, apetite e atividade psicomotora. Sabendo disso, uma das hipóteses sobre a fisiopatologia da depressão, pode ser originada por falha de receptores ou alta sensibilidade dos receptores alfa adrenérgicos (COUTINHO *et al.*, 2015).

A teoria dos neurotransmissores monoaminérgicos, é a mais conhecida, e explica que as monoaminas principalmente serotonina e norepinefrina são produzidas de forma reduzida, através de alterações de receptores pré-sinápticos, o que gera uma depleção desses neurotransmissores, e conseqüentemente o surgimento de sintomas como tristeza, alteração de pensamentos, e avolia (PIO *et al.*, 2021). No entanto existe uma contestação dessa hipótese, pois alguns medicamentos antidepressivos à base de dopamina demonstram atrasos no mecanismo (COUTINHO *et al.*, 2015). Segundo Brasil (2019), o diagnóstico da depressão é clínico, uma vez que não existem exames laboratoriais específicos. Sendo identificadas pelos subtipos de transtornos depressivos, no quadro 1 podemos ver as principais diferenças.

QUADRO 1 - Subtipos de depressão e suas características

Subtipos de depressão	Características
Distimia	Quadro leve e crônico, alterações presentes na maior parte do dia, todos os dias e por no mínimo dois anos. Apresenta excesso de preocupação, letargia, desprazer em realizar atividades. Na maioria dos casos, se inicia na adolescência ou início da vida adulta
Endógena	Predomina sintomas como perda de interesse em realizar atividades antes prazerosas, perda de peso, tristeza, lentidão psicomotora, queixas de esquecimento, geralmente piora pela manhã
Atípica	Aumento de peso e de apetite, extremamente sensível a rejeição, dificuldade para conciliar o sono, sensação de corpo pesado
Sazonal	Geralmente ocorre no início do outono/inverno, ocorre por anos consecutivos apenas nessa época. Prevalência em jovens que moram em maiores latitudes, demonstram apatia, sonolência, isolamento social
Psicótica	Quadro grave, possui presença de alucinações e delírios
Secundária	Síndromes depressivas associadas a medicamentos ou doenças médico-sistêmicas

Fonte: Brasil, 2019.

Além destas, sabe-se que os períodos pré e pós-parto na vida da mulher apresenta maiores riscos de desenvolver algum transtorno mental, uma vez que a ausência de suas atividades sociais juntamente com a atribuição de novas responsabilidades pode causar instabilidade emocional. A depressão é o transtorno que mais acomete mulheres em período

gravídico-puerperal, sendo um problema relevante tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento (POLES, 2018).

4.1.4 Tratamento

O tratamento para a depressão pode ser farmacológico, através de antidepressivos e ansiolíticos ou como prática integrativa e complementar (PIC), como a fitoterapia, e não-farmacológico como psicoterapia, exercícios físicos. Tanto o tratamento farmacológico como a psicoterapia são acompanhados por profissionais psiquiatras e psicólogos. Além dessa assistência, para uma melhora no quadro sintomático da pessoa com depressão é importante uma rede de apoio (SILVA *et al.*, 2021).

No caso dos tratamentos farmacológicos, existem diversas classes de antidepressivos, os mais utilizados são os tricíclicos por ser de baixo custo, proporciona um número maior de efeitos colaterais, sua ação se dá pelo bloqueio da recaptação de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina promove um aumento desses neurotransmissores no sistema nervoso central (SNC) além de demonstrar eficácia em casos de depressão acompanhada de dor crônica. Outra classe existente são os inibidores da enzima monoamina-oxidase (IMAO), estas se ligam covalentemente a enzima e a inativam, promovendo um aumento na concentração das monoaminas (DEMARCHI, 2020).

O tratamento convencional com antidepressivos possui resposta terapêutica, em que 50% a 60% dos pacientes tratados apresenta redução maior que 50% do escore basal. Os antidepressivos não conseguem evitar os altos índices de recidiva da doença, provoca efeitos adversos frequentes e clinicamente relevantes (ADLER *et al.*, 2008). Apesar de existir tratamentos eficazes para a depressão, menos da metade das pessoas afetadas no mundo, recebe os tratamentos necessários. As barreiras encontradas incluem falta de recursos, carência de profissionais capacitados e o estigma social associado aos transtornos mentais. Outro obstáculo ao atendimento é a avaliação inexata. Em países de todos os níveis de renda, pessoas com depressão frequentemente não são diagnosticadas corretamente e outras que não têm o transtorno são muitas vezes diagnosticadas de forma inadequada, com intervenções desnecessárias (OMS, 2017)

4.2 Utilização de psicodélicos

4.2.1 Contexto histórico

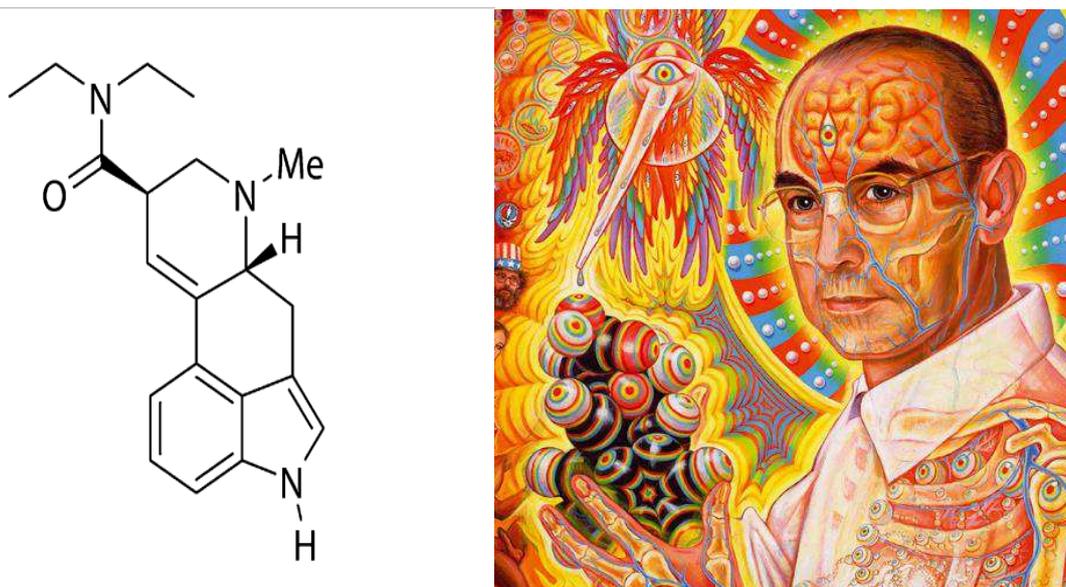
A palavra “psicodélica” provém de termos gregos, em que, “psique” se refere a mente, e “delos” significa claro, manifesto (CURRAN; NUTT; DE WIT, 2018), esse termo foi denominado pelo psiquiatra Humprey Osmond em 1957 (NICHOLS, 2016). Essas substâncias psicoativas, em seu estado agudo, produzem mudanças características e perceptíveis, além de sensações de perspicácia, conexão e admiração (ERRITZOE, *et al.*, 2019).

A utilização de plantas e cogumelos psicodélicos eram muito presente em práticas religiosas e na medicina tradicional dos povos originários das Américas, como por exemplo o uso de peiote, ayahuasca, cogumelos, e outras espécies vegetais. Nesse contexto cultural, o uso destas substâncias tinha o objetivo de alcançar um estado de mente e espírito necessário para a comunicação com forças divinas (MCKENNA; RIBA, 2016).

Exemplos importantes dessas substâncias incluem uma muito utilizada na Índia antiga, conhecida como Soma, que era altamente reverenciada e frequentemente mencionada em textos indianos do Rigveda, com vários hinos védicos escritos em louvor ao Soma (NICHOLS, 2016), especula-se que esses rituais também continham cogumelos de psilocibina e outras substâncias psicoativas. Pesquisadores investigaram os efeitos psicoativos do cacto peiote no final do século XIX e início do século XX, identificando e isolando seu componente principal, a mescalina (JOHNSON, 2019).

Os psicodélicos derivados de plantas foram utilizados em práticas religiosas por séculos, e em 1938 foi sintetizado o primeiro psicodélico, a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), pelo químico suíço Albert Hofmann (figura 3) que na época trabalhava para a empresa farmacêutica Sandoz. Em um de seus experimentos, Hofmann acidentalmente ingeriu o LSD, e os efeitos resultantes relatado por ele foram “imagens fantásticas e formas extraordinárias com intenso jogo caleidoscópico de cores” (REIFF *et al.*, 2020).

Figura 3. Molécula do LSD seguida por pintura do químico Albert Hoffman



Fonte: HALBERSTADT; GEYER, 2011; Albert Hoffman pintado por Alex Grey

A Sandoz iniciou a comercialização do LSD em 1947, seu nome comercial era Delysid, e atuava como um medicamento auxiliar a psicoterapia e como fonte para estudos experimentais sobre a natureza das psicoses, porém, em 1963 sua patente expirou e a produção ilícita do LSD aumentou conforme sua ampla utilização em locais sem supervisão médica, o que resultou na aprovação de emendas pelo governo dos EUA que proibiu a venda e fabricação do LSD além de obrigar os pesquisadores que não obtiveram isenções pela agência regulatória estadunidense, Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) a abdicar dos estoques da substância em estudo. Diante desta realidade, os estudos experimentais e pesquisas com psicodélicos foram diminuídos e interrompidos pela lei de Substâncias Controladas da Lei Abrangente de Prevenção e Controle do Abuso de Drogas de 1970 (REIFF *et al.*, 2020).

Por décadas a pesquisa com psicodélicos se tornou inacessível para os pesquisadores, no entanto a investigação pelo seu potencial valor terapêutico tem ressurgido. Sendo assim, estudos piloto clínicos foram realizados com o objetivo de testar o uso de psicodélicos em conjunto com psicoterapias para tratar diversas condições de saúde mental, incluindo vícios, ansiedade e a depressão. (ERRITZOE *et al.*, 2019).

Essa linha histórica ocorreu antes da descoberta da serotonina no cérebro de mamíferos, tal como o uso de substâncias como clorpromazina, iproniazida e lítio que são considerados os primeiros medicamentos psiquiátricos modernos. Em década de 1980, estudos com o LSD demonstraram a existência de diferentes receptores de serotonina, comprovando que a atividade

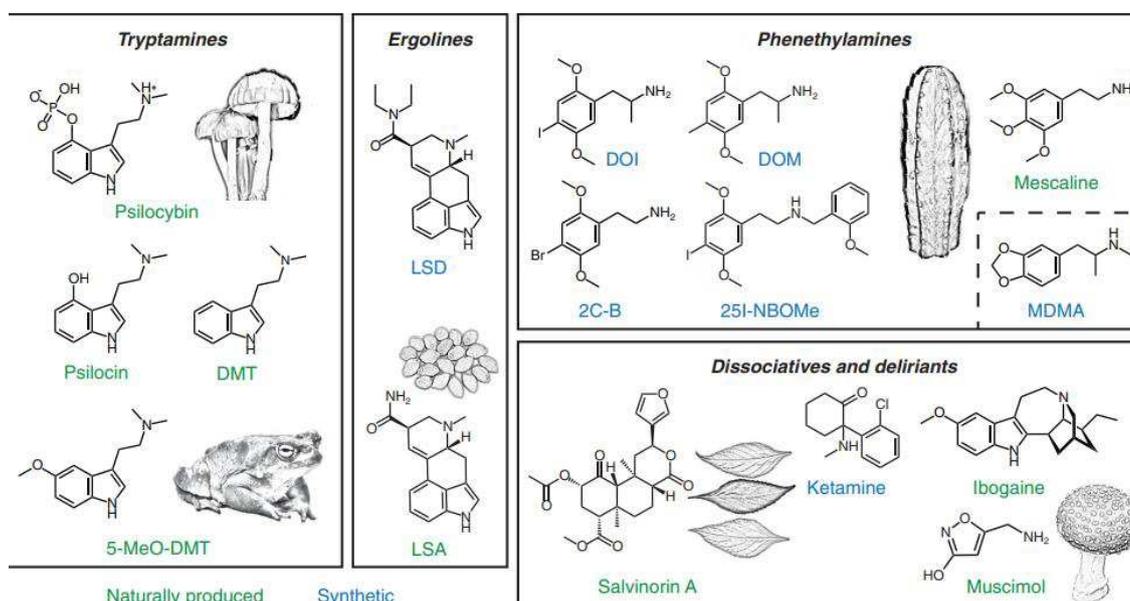
psicoativa dessas drogas não estava relacionada a efeitos tóxicos, e sim a ativação das proteínas presentes nas membranas neuronais (SCHENBERG, 2018)

4.2.2 Classificação

Os psicodélicos podem ser encontrados naturalmente em fungos, animais e plantas ou serem sintetizados. Com base em sua estrutura química pode-se dividir em três classes: triptaminas, ergolinas e fenetilaminas (figura 4). As triptaminas são caracterizadas por um indol, que é um anel benzênico de 6 membros fundido a um anel pirrol de 5 membros com uma cadeia de etilamina na posição C3, a adição de diferentes grupos funcionais pode produzir substâncias como psilocibina encontrada em cogumelos, dimetiltriptamina (DMT) e 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT), esses compostos estão relacionados ao neurotransmissor endógeno serotonina (5HT) que também é uma triptamina (KELMENDI *et al.*, 2022).

As ergolinas são isoladas inicialmente do fungo ergot e depois são sintetizadas por meio de reações químicas, como por exemplo o LSD. A classe das fenetilaminas são caracterizados por um anel benzênico e um grupamento amino ligado por dois carbonos, incluem substâncias como mescalina e análogos das anfetaminas. Além desses psicodélicos clássicos, temos o MDMA, ibogaína, cetamina, muscimol e salvinorin que são compostos atípicos, uma vez que produzem efeitos psicológicos parecidos, mas possuem outro mecanismo de ação (KELMENDI *et al.*, 2022).

Figura 4. Compostos psicodélicos



Fonte: KELMENDI *et al.*, 2022.

No entanto, outros autores trazem as substâncias psicodélicas divididas da seguinte maneira, baseadas em seus perfis farmacológicos, estas são: psicodélicos clássicos (agonistas dos receptores de serotonina 2A [5HT-2A]), empatógenos ou entactogênicos (inibidores e liberadores mistos de recaptção de serotonina e dopamina) agentes anestésicos dissociativos (antagonistas do N-metil-D-aspartato [NMDA]) e alucinógenos atípicos, que afetam múltiplos sistemas de neurotransmissores (GARCIA-ROMEU; KERSGAARD; ADDY, 2016).

Os psicodélicos clássicos interagem com receptores de serotonina, esses receptores mediam emoções e humores como ansiedade, memória de aprendizagem, cognição, apetite e outros processos biológicos. Esses receptores estão localizados no sistema nervoso central e periférico (LOWE *et al.*, 2021).

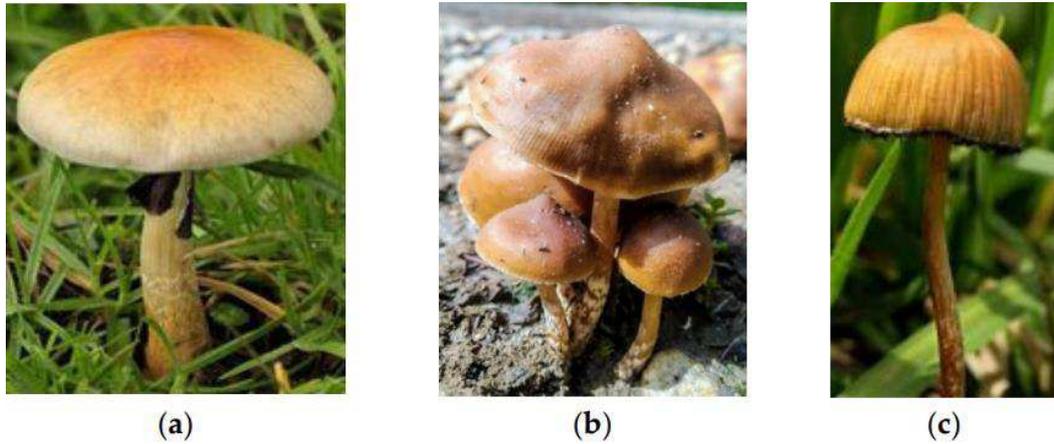
A classe das substâncias psicodélicas possui escore relativamente alto em segurança psicológica e fisiológica se utilizada sob supervisão em um ambiente monitorado, de forma geral, eles não induzem dependência ou efeitos adversos que não possam ser controlados em doses adequadas e na presença de alguém que seja capacitado para oferecer apoio psicológico, caso necessário (KUYPERS, 2020). Embora o LSD tenha sido o composto psicodélico clássico mais estudado na era anterior da pesquisa, a pesquisa clínica recente foi focada principalmente na psilocibina, que está intimamente relacionada farmacologicamente ao LSD (JOHNSON; GRIFFITHS, 2017).

4.3 Psilocibina

Os cogumelos contendo psilocibina são utilizados durante séculos por povos nativos da América central e do sul em cenários sacramentais para propiciar experiências espirituais. Várias linhas arqueológicas evidenciam esse uso desde dos tempos pré-históricos, como por exemplo, pinturas e esculturas representando humanoides com características de cogumelos (JOHNSON, 2019).

A psilocibina é produzida por diversas espécies de cogumelos, distribuídos em países como Estados Unidos da América, Ásia, Europa, México e América Central. O cogumelo *Psilocybe cubensis* é a espécie mais conhecida (LOWE *et al.*, 2021), nas figuras 5 e 6 podemos observar exemplos de cogumelos produtores de psilocibina.

Figura 5. Exemplos de cogumelos produtores de psilocibina. (a) *Psilocybe cubensis*. (b) *Psilocybe caerulescens*. (c) *Psilocybe mexicana*.



Fonte: Lowe et al., 2021.

Figura 6. *Psilocybe congolensis*; *Psilocybe complex cubensis*



Fonte: ((FROESE; GUZMAN; GUZMAN-DAVALOS, 2016)

Foi descoberto que a psilocibina está presente em mais de 100 espécies de cogumelos, a maioria do gênero *Psilocybe* (SCHENBERG, 2018).

Sobre a origem e a idade dos cogumelos *psilocybe* não se tem estudos específicos, no entanto, os dados encontrados sugerem que os cogumelos surgiram cerca de 380 a 960 milhões de anos atrás, o registro mais antigo sobre a relação do homem com os cogumelos foi encontrado na África, mais especificamente na Argélia em Tassili n'Ajjer, murais pós-paleolíticos, onde figuras humanoides correm e dançam carregando cogumelos que estão ligados à sua cabeça, o que pode indicar a influência destes em sua mente, como mostra na figura 7 (FROESE; GUZMN; GUZMN-DVALOS, 2016).

Figura 7. Desenho das pinturas em Tassili n'Ajjer exibindo figuras humanóides dançando ou correndo, com cogumelos em suas cabeças indicando influência sob suas mentes



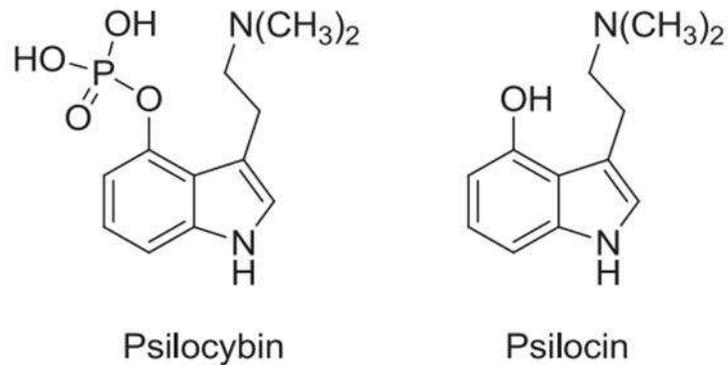
Fonte: FROESE; GUZMN; GUZMN-DVALOS, 2016.

Sabe-se que foram inseridos na década de 1950 na cultura ocidental quando o micologista R. Gordon Wasson publicou um artigo na revista *Life* relatando sua experiência com a substância em uma cerimônia Mazateca no México (REIFF *et al.*, 2020). Dois anos após sua publicação, a psilocibina e psilocina, os principais compostos ativos do cogumelo foram isolados, identificados, sintetizados e nomeados por Albert Hofmann, e a empresa Sandoz patenteou a extração e comercializou em formas de pílulas, sob nome comercial Indocybin (GERBER *et al.*, 2021).

A psilocibina é uma pró-droga metabolizada em psilocina por meio de uma desfosforilação *in vivo*, está é a substância em que se acredita realizar o efeito no SNA (NICHOLS, 2016). Sendo a pró-droga da psilocina, um agonista não seletivo do receptor 2A da serotonina e droga "psicodélica" clássica, possui natureza química estruturalmente relacionadas ao neurotransmissor serotonina endógeno (CARHART-HARRIS *et al.*, 2012).

Devido à alta demanda em pesquisas nos últimos anos o mercado precisou atender as demandas produzindo a psilocibina sintética (FRICKE *et al.*, 2020), uma vez que a extração de cogumelos cultivados naturalmente possui um rendimento obtido de 0,1-0,2% peso seco, o que a torna inviável economicamente, ficando limitado apenas aos usos recreativos (TYLŠ; HORÁČEK, 2014). A sintetização pode acontecer de várias maneiras, uma delas é a partir da molécula de L-triptofano, onde ocorre reações como descarboxilação, metilação, oxidação e fosforilação (LOWE *et al.*, 2021). Foi proposto que o L-triptofano primeiro sofre descarboxilação para produzir triptamina que é seguida de N, N-dimetilação sucessiva formando a dimetiltriptamina (DMT), hidroxilação no C4 originando a psilocina e por último uma fosforilação ligada a quatro moléculas de oxigênio, sintetizando a molécula da psilocibina, estruturas apresentadas na figura 8 (FRICKE; BLEI; HOFFMEISTER, 2017).

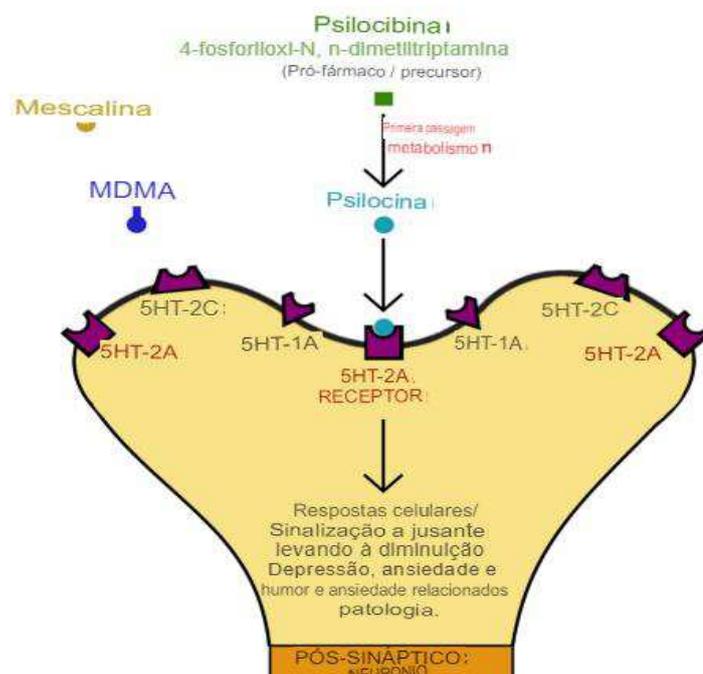
Figura 8. Estrutura química da psilocibina e psilocina



Fonte: (NICHOLS, 2016)

Quanto ao mecanismo de ação sabe-se que os “psicodélicos clássicos” atuam como agonistas dos receptores 5-HT_{2A}, no entanto, é algo mais complexo, alguns estudos elucidaram que os psicodélicos ativam cascatas de sinalização intracelular em neurônios piramidais corticais (DE GREGÓRIO et al., 2021). A psilocibina se liga com alta afinidade ao 5-HT_{2A}, como mostra a figura 9, uma vez que estão densamente localizados em áreas do cérebro como córtex pré frontal, via estriatal, área tegumental frontal e tálamo, que são responsáveis pela mediação de transtornos de humor e ansiedade. Os mecanismos moleculares de ação ainda não foram elucidados (LOWE *et al.*, 2021).

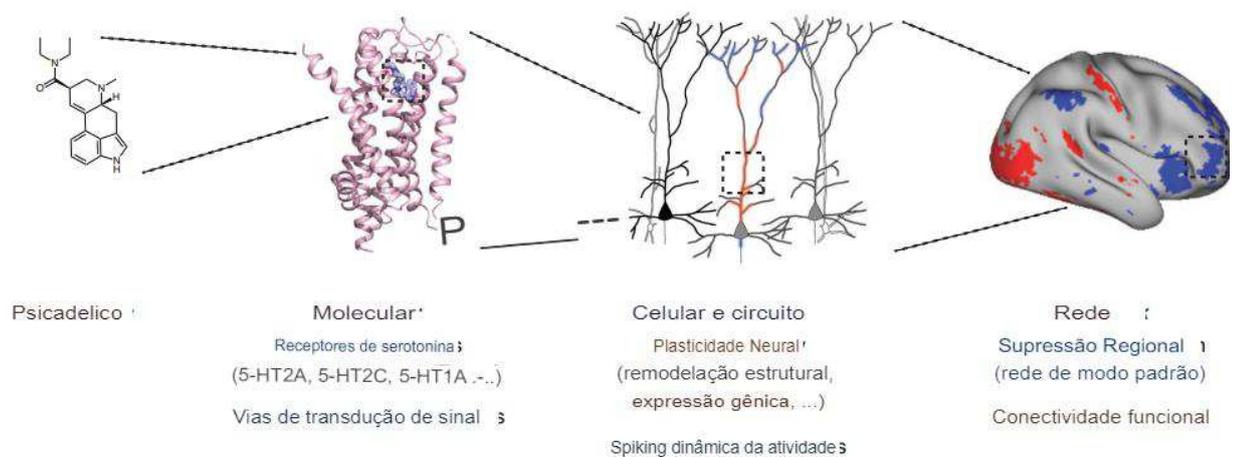
Figura 9. Esquema do mecanismo de ação proposto para psilocina



Fonte: Lowe *et al.*, 2021

Usando o LSD como exemplo, o composto entra no cérebro e se liga a receptores como o subtipo 5-HT_{2A}, ativando as vias de transdução de sinal dentro dos neurônios. As consequências são alterações na expressão gênica, plasticidade neural incluindo remodelação das sinapses e dendritos, e dinâmica de pico. No nível da rede, esses efeitos podem ser observados como mudanças em todo o cérebro na ativação regional e na conectividade funcional, ou seja, os psicodélicos podem atuar em diferentes níveis cerebrais, molecular, celular, nos circuitos e redes (figura 10) (KELMENDI *et al.*, 2022).

Figura 10: Níveis de ações no cérebro dos psicodélicos



Fonte: Kelmendi *et al.*, 2021.

4.4 Psicoterapia assistida por psicodélicos

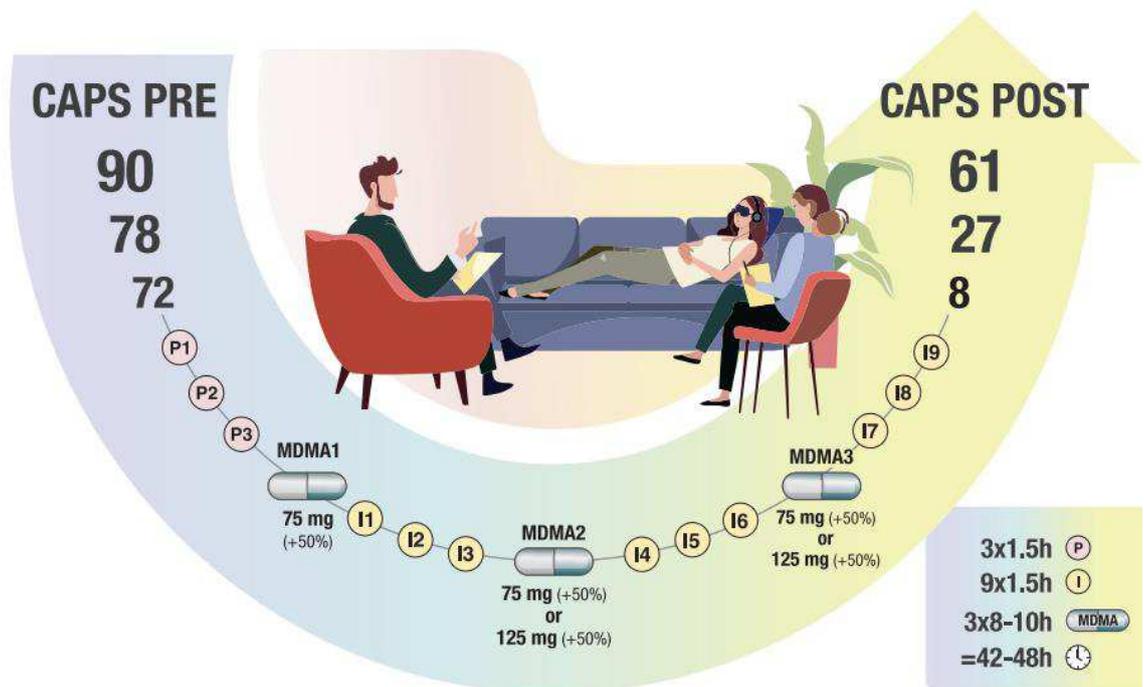
A psicoterapia assistida por psicodélicos (PAP) pode ser considerada de modo adequado como uma forma distinta de psicoterapia do que como uma farmacoterapia pura, uma vez que a terapia psicodélica envolve um curto número de sessões com psicodélicos de alta dose que são destinados a propiciar uma experiência psicológica profunda e com potencial transformador. Evidências mostraram que sessões psicodélicas de altas doses são capazes de proporcionar de forma confiável essas experiências, classificadas entre as mais “significativas” da vida de uma pessoa (ROSEMAN, NUTT, CARHART-HARRIS, 2018).

A função terapêutica dos psicodélicos depende essencialmente do seu cenário psicológico e ambiental. A corrente negativa que ainda circunda sobre essas substâncias está ligada diretamente a negligências nesses cenários, o que pode tornar o experimento psicodélico clinicamente ineficiente e iminentemente prejudicial (CARHART-HARRIS, 2018). Sessões

psicodélicas com suporte psicológico e ambiental evidenciaram resultados promissores para sofrimento psicológico, transtornos de humor e vícios (CARHART-HARRIS; GOODWIN, 2017).

Durante o tratamento, acontecem sessões preparatórias e integrativas, estas são realizadas antes e após a sessão com a droga. Os indivíduos são monitorados e conduzidos constantemente por profissionais de saúde mental, treinados de acordo com as diretrizes disponíveis (SCHENBERG, 2018). Provocados a ficarem introspectivos os pacientes escutam músicas geralmente instrumental, livres para sentir e pensar, além de ficar atentos as memórias (RICHARDS, 2017). Estudos com psilocibina utilizaram apoio psicológico composto por preparação não diretiva, apoio e integração em poucas sessões não medicamentosas (SCHENBERG, 2018).

Figura 11. Modelo de terapia assistida por MDMA em pacientes brasileiros com transtorno de estresse pós-traumático (PTSD)



Fonte: Schenberg, 2020.

A figura 11 representa o cenário e protocolo de tratamento da psicoterapia assistida por MDMA em brasileiros com transtorno de estresse pós traumático (PTSD), foi realizada uma sequência de 15 sessões semanais, incluindo três sessões preparatórias, três sessões com MDMA e nove sessões integrativas (SCHENBERG, 2020)

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados foram distribuídos conforme o quadro 2 e serão apresentados de acordo com os autores e ano de publicação do trabalho, título no idioma de publicação e tipo de pesquisa. No total foram abordados 12 estudos clínicos, dentre ele, 3 estudos de viabilidade de rotulo aberto e 9 estudos clínicos randomizados.

Quadro 2. Distribuição dos artigos selecionados de acordo com autores e ano da publicação, título no qual idioma foi publicado e tipo de estudo

Nº	Autor e ano da publicação	Título	Tipo de estudo
1	Carhart-Harris <i>et al.</i> 2016,	Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study	Open-label
2	Watts <i>et al.</i> , 2017	Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression	Open-label
3	Brown <i>et al.</i> , 2017	Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults	Open-label
4	Hasler <i>et al.</i> , 2004	Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study	Randomizado
5	Grob <i>et al.</i> , 2011	Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer	Randomizado
6	Griffiths <i>et al.</i> , 2016	Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial	Randomizado
7	Ross <i>et al.</i> , 2016	Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial	Randomizado

8	Madsen <i>et al.</i> , 2019	Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels	Randomizado
9	Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2021	Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression	Randomizado
10	Davis <i>et al.</i> , 2021	Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder A Randomized Clinical Trial	Randomizado
11	Kometer <i>et al.</i> , 2012	Psilocybin Biases Facial Recognition, Goal-Directed Behavior, and Mood State Toward Positive Relative to Negative Emotions Through Different Serotonergic Subreceptors	Randomizado
12	Grandjean <i>et al.</i> , 2021	Psilocybin exerts distinct effects on resting state networks associated with serotonin and dopamine in mice	Experimental com camundongos

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Carhart-Harris *et al.*, (2016) realizou um estudo piloto aberto, sem grupo controle, com 12 pacientes, dentre estes, nove preencheram os critérios para depressão grave ou muito grave e os outros três preencheram critérios para depressão moderada, de acordo com a escala de depressão de beck (BDI). Foram administradas duas doses, em dias diferentes, uma dose oral baixa de psilocibina 10 mg (duas cápsulas de 5 mg) no primeiro dia de dosagem e uma dose oral alta de psilocibina 25 mg (cinco cápsulas de 5 mg) no segundo dia de dosagem, com intervalo de 7 dias. Os efeitos psicodélicos da psilocibina foram detectados no intervalo de tempo de 30 a 60 minutos após a dosagem e atingiram picos de concentração de 2 a 3 horas após a administração da psilocibina, seus níveis diminuíram significativamente 6 horas após a dosagem. Os efeitos agudos foram bem tolerados por todos os pacientes, os mais comuns foram ansiedade transitória durante o início do efeito, transtorno do pensamento, náuseas e cefaleias leves. A paranoia ocorreu em apenas um paciente, sendo leve e transitória, não ocorreram efeitos adversos graves ou inesperados. O BDI e as classificações realizadas pelo médico demonstraram redução na gravidade da depressão em todos os pacientes em até 3 semanas após o tratamento, esses efeitos duraram 1 semana e 3 meses após o uso da segunda dose.

Watts *et al.*, (2017) identificou dois processos de mudanças em relação ao tratamento com a psilocibina, a primeira seria o sentimento de desconexão do seu eu, dos outros e até do

mundo para uma conexão. A segunda se refere a uma aceitação de suas emoções, que antes era algo evitável. O estudo foi conduzido com 20 participantes, que apresentassem uma pontuação de 17 itens na escala de depressão de Hamilton (HAM-D), além de ter realizado pelo menos dois tratamentos antidepressivos diferentes, sem resposta, estes também citaram que os antidepressivos tradicionais causavam uma maior desconexão e inibição das emoções.

Brown *et al.* (2017) conduziu um estudo a fim de observar as características farmacocinética e o perfil de segurança da psilocibina. Para isso foram utilizadas doses orais sequenciais e crescentes de 0,3, 0,45, e 0,6 mg/kg em 12 adultos saudáveis. Os participantes receberam 6 - 8h de aconselhamento preparatório, em antecipação da primeira dose de psilocibina. As doses orais crescentes foram administradas a intervalos aproximadamente mensais num ambiente controlado e os indivíduos foram monitorizados durante 24 h. Amostras de sangue e urina foram colhidas durante 24 h, analisadas por meio de cromatografia líquida com espectrometria de massa para psilocibina e psilocina, o metabolito ativo. Por fim, não foi encontrada psilocibina no plasma ou na urina, e a depuração renal da psilocibina intacta representou menos de 2% da depuração total. A farmacocinética da psilocibina foi linear dentro da dupla gama de doses, e a meia-vida de eliminação da psilocibina foi de 3 h (desvio padrão 1,1). A variação na eliminação da psilocibina não foi prevista pelo peso corporal, e não ocorreram acontecimentos adversos graves nos sujeitos estudados. Eles concluíram então que a pequena quantidade de psilocina excretada por via renal sugere que não há necessidade de redução da dose para pacientes com deficiência renal moderada. A simulação de doses fixas utilizando os parâmetros farmacocinéticos sugere que uma dose oral de 25 mg deve aproximar-se da exposição à droga de uma dose oral de 0,3 mg/kg de psilocibina. Embora as doses de 0,6 mg/kg sejam superiores às doses terapêuticas, é provável que não ocorram eventos físicos ou psicológicos graves durante ou no prazo de 30 dias após qualquer dose.

Com o objetivo de investigar a dose dependente da psilocibina, estudo clínico conduzido na Suíça selecionou 8 indivíduos saudáveis e cada um recebeu placebo e depois quatro doses diferentes de psilocibina, estas foram: dose muito baixa (VLD) = 45 g/kg de peso corporal; dose baixa (LD) = 115 g/kg; dose média (MD) = 215 g/kg; e alta dose (HD) = 315 g/kg. As capsulas de psilocibina continham 1mg e 5mg. Nesse estudo foram analisadas medidas psicométricas, concentração, estados afetivos, eletrocardiograma (ECG), pressão arterial, temperatura corporal, amostragem do sangue, química do sangue e análise hormonal (HASLER *et al.*, 2004). Os resultados demonstraram que a psilocibina em altas doses causaram ligeira sonolência, aumento da sensibilidade e intensificação dos estados de humor. LD, MD E HD induziram alterações nos estados de humor, percepção sensorial (incluindo ilusões visuais coloridas,

alucinações cênicas complexas e sinestésias), bem como alterações na percepção de tempo, espaço e eu. HD elevou de forma moderada a pressão arterial em 60 min após sua administração, assim como, elevou também os níveis plasmáticos de hormônios como hormônio estimulante da tireoide, hormônio adrenocorticotrófico e cortisol, no entanto, o ECG e a temperatura não sofreram nenhuma alteração em nenhuma dose, concluindo que a psilocibina afeta dimensões centrais de estados de consciência e parâmetros fisiológicos de forma dose-dependente. O estudo não encontrou riscos da utilização da substância em relação a saúde somática (HASLER *et al.*, 2004).

Grob *et al.*, (2011) realizou um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com a psilocibina, o objetivo era examinar a segurança da substância em pacientes com câncer em estágio avançado e ansiedade reativa. Pouco tempo depois Gasser *et al.*, (2014) também realizou o mesmo estudo, mas com o LSD. Os dois estudos demonstraram inclinações favoráveis ao alívio do sofrimento psicológico. Grob junto a outros pesquisadores relataram que uma dose menor e moderada da psilocibina foram capazes de reduzir ansiedade em 3 meses, além de diminuir também o humor deprimido em 6 meses de acompanhamento.

Griffiths *et al.*, (2016) também observou em estudo duplo-cego, cruzado, com pacientes com câncer e psicologicamente angustiados, que a utilização da psilocibina em altas doses apresentava grandes reduções nas medidas clínicas e autoavaliadas de humor deprimido e ansiedade, como também produziu aumentos na qualidade de vida, otimismo e significado da vida. Os pacientes foram acompanhados por 6 meses, e nesse período, as alterações foram mantidas, em que 80% dos participantes continuaram a apresentar reduções clínicas significativas no humor deprimido e na ansiedade, além de relatarem um maior aumento de bem-estar e satisfação com a vida, melhorias em relacionamentos e na espiritualidade.

Ross *et al.*, (2016) realizaram um ensaio duplo-cego, controlado por placebo com 29 pacientes que tinham diagnóstico de ansiedade e depressão, relacionadas com câncer. Eles receberam tratamento com psilocibina de dose única (0,3 mg/kg) ambos em conjunto com psicoterapia. Foram observadas melhorias imediatas nos quadros de ansiedade e depressão, notaram melhoria no bem-estar e aumento na qualidade de vida. Aproximadamente 60-80% dos participantes continuaram com reduções clinicamente significativas na depressão ou ansiedade, bem como uma melhoria nos pensamentos em relação à morte. O estudo concluiu que em conjunto com a psicoterapia, a psilocibina produziu efeitos ansiolíticos e antidepressivos rápidos, robustos e duradouros em indivíduos com angústia psicológica relacionada com o câncer.

Estudos de neuroimagens minimamente invasivos como eletroencefalograma (EEG), imagens de ressonância magnética funcional (fMRI), e tomografia por emissão de pósitrons (PET) permitiu decifrar a atividade cerebral humana durante a ação aguda dos psicodélicos. Alguns resultados mostraram que algumas substâncias, por exemplo, a psilocibina se liga aos receptores 5HT-2A, que são expressos de forma densa nos dendritos apicais de neurônios piramidais do neocórtex, a psilocibina também demonstrou potencial terapêutico de ação rápida e excepcional, em poucas administrações e associada a psicoterapia (SCHENBERG, 2018). A psilocina induz potentemente um estado alterado de consciência, emergindo como um novo e promissor terapêutico, mostrando efeitos benéficos de longa duração com início rápido após uma única dose em indivíduos saudáveis (MADSEN *et al.*, 2021).

Madsen *et al.*, (2019) realizou um estudo para elucidar a relação dos receptores 5HT2A nos efeitos psicodélicos da psilocibina em humanos. Oito indivíduos saudáveis foram submetidos a tomografia computadorizada com emissão de pósitrons antes e após a administração da dose de psilocibina de 3mg e 30mg, em forma de capsula. A ingestão de psilocibina resultou em ocupações de 5-HT2AR relacionadas à dose de até 72%, pela primeira vez foi observada que a ingestão de psilocibina aumentou a ocupação de receptores 5-HT2AR no cérebro humano, e que tanto os níveis plasmáticos de psilocina quanto a ocupação de 5-HT2AR estão intimamente associados a classificações de intensidade, apoiando fortemente que a estimulação de 5-HT2AR é um determinante chave para a experiência psicodélica. Outro estudo de imagens tomográficas com emissão de pósitrons demonstrou que a administração de 5mg de psilocibina resultou em distúrbios de emoção, percepção sensorial, processos de pensamentos, avaliação da realidade e do ego (VOLLENWEIDER, 1997).

Mesmo sabendo que a psilocibina pode ter propriedades antidepressivas, ainda faltam estudos comparativos entre a psilocibina e os tratamentos convencionais para a depressão, nesse sentido, Carhart-Harris *et al.*, (2021) conduziu um estudo randomizado e controlado, envolvendo pacientes com transtorno depressivo maior, com o objetivo de comparar os efeitos da psilocibina com o escitalopram, que é um inibidor seletivo da recaptção de serotonina. A pesquisa contou com 59 pacientes, 29 foram selecionados para o grupo do escitalopram e 30 para o grupo da psilocibina, os pacientes seriam acompanhados em 6 visitas, e os resultados primários seriam analisados pelo Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva (QIDS-SR 16). Foram administradas duas doses separadas por 3 semanas, de 25mg de psilocibina e 6 semanas de placebo diário (grupo psilocibina), e os pacientes do grupo do escitalopram, receberam duas doses separadas por 3 semanas, de 1mg de psilocibina e 6 semanas de administração oral de escitalopram de 20mg. Nenhum evento adverso grave foi observado, e os

pacientes do grupo do escitalopram apresentaram uma porcentagem maior de ansiedade e boca seca, o evento adverso mais presente no grupo da psilocibina foi cefaleia. Após a análise dos resultados, as pontuações nas escalas de depressão, do QIDS-SR, demonstraram que não houve diferenças significativas entre os grupos de ensaios, no entanto, foram numericamente mais baixas do que as pontuações iniciais. Uma limitação do estudo é a curta duração no tratamento com escitalopram, que possui ação tardia no tratamento da depressão, então, estendendo o tratamento por mais tempo poderia se observar uma eficácia melhor no grupo do escitalopram.

Em 2021, nos Estados Unidos, foi publicado um estudo com 27 participantes de 21 a 75 anos, esses pacientes foram observados de agosto de 2017 a abril de 2019. Foram realizadas duas sessões de psilocibina (sessão 1: 20 mg/70 kg; sessão 2: 30 mg/70 kg). A substância foi administrada por meio de cápsulas gelatinosas e o grupo contava com psicoterapia de apoio. Os resultados sugerem que a psilocibina com terapia é eficaz em tratamento do transtorno depressivo maior, corroborando com os resultados de estudos anteriores desta intervenção. em indivíduos com câncer e depressão e de um estudo não randomizado em indivíduos com depressão resistente ao tratamento (DAVIS *et al.*, 2021).

Kometer *et al.*, (2012) procedeu um estudo clínico randomizado, duplo-cego, 17 indivíduos saudáveis receberam placebo em 4 dias separados, psilocibina (215 µg/kg), o antagonista preferencial de 5-HT_{2A}, a cetanserina (50 mg) ou psilocibina mais cetanserina. Os estados de humor foram avaliados por avaliações de autorrelato, e medidas de potencial comportamentais e relacionadas a eventos foram usadas para quantificar o reconhecimento emocional facial e o comportamento direcionado a sinais emocionais. A psilocibina melhorou o humor positivo e atenuou o reconhecimento da expressão facial negativa. Além disso, a psilocibina aumentou o comportamento direcionado a objetivos em comparação com os sinais negativos, facilitou os efeitos emocionais sequenciais positivos, mas inibiu os efeitos emocionais sequenciais negativos e atenuou de forma dependente da valência o componente P300, potencial endógeno relacionado a tomada de decisões frente a estímulos. A cetanserina administrada junto a psilocibina, bloqueou o aprimoramento do humor induzido pela psilocibina e diminuiu o reconhecimento da expressão facial negativa.

Um estudo realizado em 2021 por Grandjean e colaboradores, investigou os efeitos da psilocibina na conectividade funcional (FC) em toda a região cerebral em ratos. Um possível mecanismo de ação elucidado foi que a psilocibina produz efeitos antidepressivos através da interação com/alteração da rede do modo de atuação por defeito. Utilizando ressonância magnética funcional (fMRI) em estado de repouso, a psilocibina demonstrou diminuir a conectividade funcional dentro das redes estriatais associadas à dopamina, além de demonstrar

alteração (aumento) da FC entre as redes associadas à 5-HT e as áreas corticais. Este estudo confirma a interação da psilocibina com a via dopaminérgica mesolímbica para produzir efeitos neurais e psicológicos (GRANDJEAN *et al.*, 2021). Em outro estudo os dados sugerem que a psilocibina, demonstrou aumentar as concentrações tanto de dopamina extracelular como de 5-HT na via mesoacumbens e/ou mesocórtica (SAKASHITA *et al.*, 2014).

Além desses estudos, a psilocibina pode ser um tratamento promissor para a esquizofrenia que é caracterizada por desregulação/desbalanceamento da serotonina e dopamina. Em psicoses agudas, um estudo conclui que os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A} desempenham um papel importante na modulação da libertação de dopamina estriatal. Isto sugere que a psilocibina pode ter um potencial significativo no tratamento da esquizofrenia e possivelmente de outras perturbações psiquiátricas (VOLLENWEIDER *et al.*, 1999).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse estudo foi possível relatar as contribuições científicas relacionadas ao potencial terapêutico da psilocibina no tratamento da depressão. Constatando assim que a depressão é um transtorno psíquico de diagnóstico complexo, podendo apresentar sintomas, etiologias, frequência e gravidade diferentes em cada indivíduo. Os tratamentos convencionais atuais podem trazer resultados temporários, no entanto os efeitos adversos e o índice de dependência que causam sintomas graves de abstinência são fatores que incentivam a busca por novos tratamentos.

A psilocibina presente nos cogumelos do gênero *Psilocybe* é a pró droga da psilocina, que por sua vez demonstrou nos estudos clínicos uma melhora nos sintomas de indivíduos com transtornos depressivos e de ansiedade. Estudos de imagem relataram que a psilocina é um agonista de receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{2A}, no entanto os mecanismos moleculares necessitam de mais pesquisas para ser elucidado totalmente.

Apesar de causar leve aumento na pressão arterial, dores de cabeça transitórias e náuseas, a psilocibina apresentou um perfil de segurança alto, em nenhum estudo foi relatado dependência, e em relação a farmacocinética foi possível concluir que pacientes com problemas renais não necessitam de doses reduzidas, devido a pequena quantidade excretada pela via renal. As sessões psicodélicas com o suporte necessário podem trazer resultados promissores nos tratamentos para sofrimento psicológico e transtornos de humor.

Dessa forma foi possível alcançar os objetivos propostos, sendo possível evidenciar propriedades farmacológicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas e os riscos relacionados quanto ao uso da substância. No entanto foi possível observar limitações nas publicações de trabalhos na língua portuguesa, ressaltando que, a maioria dos estudos citados nessa pesquisa são publicações na língua inglesa.

REFERÊNCIAS

- ADLER, UBIRATAN CARDINALLI et al. Tratamento homeopático da depressão: relato de série de casos. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 35, p. 74-78, 2008.
- ARIAS, JUAN A. et al. The neuroscience of sadness: A multidisciplinary synthesis and collaborative review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 111, p. 199-228, 2020.
- BARROS, MARILISA BERTI DE AZEVEDO et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020427, 2020.
- BRASIL. Ministério da saúde. Saúde mental. **Depressão: causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção**. Brasília, 2019.
- BROWN, RANDALL T. et al. Pharmacokinetics of escalating doses of oral psilocybin in healthy adults. **Clinical pharmacokinetics**, v. 56, n. 12, p. 1543-1554, 2017.
- CARHART-HARRIS, ROBIN L. et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 6, p. 2138-2143, 2012.
- CARHART-HARRIS, ROBIN L. et al. Psychedelics and the essential importance of context. **Journal of Psychopharmacology**, v. 32, n. 7, p. 725-731, 2018.
- CARHART-HARRIS, ROBIN L. et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2017.
- CARHART-HARRIS, ROBIN L.; GOODWIN, GUY M. The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 11, p. 2105-2113, 2017.
- CARHART-HARRIS, ROBIN L. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 7, p. 619-627, 2016.
- CARHART-HARRIS, ROBIN et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. **New England Journal of medicine**, v. 384, n. 15, p. 1402-1411, 2021.
- CHMIELEWSKI, MICHAEL et al. Method matters: Understanding diagnostic reliability in DSM-IV and DSM-5. **Journal of abnormal psychology**, v. 124, n. 3, p. 764, 2015.
- COUTINHO, M. E. M. et al. ASPECTOS BIOLÓGICOS E PSICOSSOCIAIS DA DEPRESSÃO RELACIONADO AO GÊNERO FEMININO. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 19, n. 1, 2015.
- CURRAN, H. VALERIE; NUTT, DAVID; DE WIT, HARRIET. Psychedelics and related drugs: therapeutic possibilities, mechanisms and regulation. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 2, p. 373-375, 2018.

DAVIS, ALAN K. et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. **JAMA psychiatry**, v. 78, n. 5, p. 481-489, 2021.

DE GREGORIO, DANILO et al. Hallucinogens in mental health: preclinical and clinical studies on LSD, psilocybin, MDMA, and ketamine. **Journal of Neuroscience**, v. 41, n. 5, p. 891-900, 2021.

DEMARCHI, MARIANA EDUARDA et al. Inibidores seletivos de recaptação de serotonina no tratamento da depressão: síndrome de descontinuação e/ou de dependência? **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e815998035-e815998035, 2020.

ERRITZOE, DAVID et al. Recreational use of psychedelics is associated with elevated personality trait openness: Exploration of associations with brain serotonin markers. **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 9, p. 1068-1075, 2019.

FRICKE, JANIS et al. Scalable hybrid synthetic/biocatalytic route to psilocybin. **Chemistry–A European Journal**, v. 26, n. 37, p. 8281-8285, 2020.

FRICKE, JANIS; BLEI, FELIX; HOFFMEISTER, DIRK. Enzymatic synthesis of psilocybin. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 40, p. 12352-12355, 2017.

FROESE, TOM; GUZMÁN, GASTÓN; GUZMÁN-DÁVALOS, LAURA. On the origin of the genus *Psilocybe* and its potential ritual use in Ancient Africa and Europe1. **Economic Botany**, v. 70, n. 2, p. 103-114, 2016.

GARCIA-ROMEU A, KERSGAARD B, ADDY PH: Clinical applications of hallucinogens: a review. **Exp Clin Psychopharmacol** 2016; 24: 229–268.

GASSER, PETER et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. **The Journal of nervous and mental disease**, v. 202, n. 7, p. 513, 2014.

GERBER, KONSTANTIN et al. Ethical concerns about psilocybin intellectual property. **ACS pharmacology & translational science**, v. 4, n. 2, p. 573-577, 2021.

GRANDJEAN, JOANES et al. Psilocybin exerts distinct effects on resting state networks associated with serotonin and dopamine in mice. **NeuroImage**, v. 225, p. 117456, 2021.

GRIFFITHS, ROLAND R. 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**, v. 30, n. 12, p. 1181-1197, 2016.

GROB, CHARLES S. et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. **Archives of general psychiatry**, v. 68, n. 1, p. 71-78, 2011.

HALBERSTADT, ADAM L.; GEYER, MARK A. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. **Neuropharmacology**, 2011, vol. 61, no 3, p. 364-381.

HASLER, FELIX et al. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose–effect study. **Psychopharmacology**, v. 172, n. 2, p. 145-156, 2004.

JOHNSON, MATTHEW W. et al. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. **Pharmacology & therapeutics**, v. 197, p. 83-102, 2019.

JOHNSON, MATTHEW W.; GRIFFITHS, ROLAND R. Potential therapeutic effects of psilocybin. **Neurotherapeutics**, v. 14, n. 3, p. 734-740, 2017.

KELMENDI, Benjamin et al. Psychedelics. **Current Biology**, v. 32, n. 2, p. R63-R67, 2022.

KOMETER, MICHAEL et al. Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. **Biological psychiatry**, v. 72, n. 11, p. 898-906, 2012.

KUYPERS, KIM PC. The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. **Therapeutic advances in psychopharmacology**, v. 10, p. 2045125320950567, 2020

LELIS, KAREN DE CÁSSIA GOMES et al. Sintomas de depressão, ansiedade e uso de medicamentos em universitários. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental**, n. 23, p. 9-14, 2020.

LINARTEVICH, VAGNER FAGNANI et al. Potencial uso da psilocibina no tratamento da depressão: uma revisão. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 32270-32288, 2021.

LOWE, HENRY et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. **Molecules**, v. 26, n. 10, p. 2948, 2021.

MACHADO, MARIA EDUARDA SANDIN; CASIRAGHI, BRUNA. Depressão e pandemia: estudo com universitários brasileiros. **Revista INFAD de Psicología. International Journal of Developmental and Educational Psychology.**, v. 1, n. 1, p. 437-444, 2021.

MADSEN, MARTIN K. et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 7, p. 1328-1334, 2019.

MADSEN, MARTIN KORSBAK et al. Psilocybin-induced changes in brain network integrity and segregation correlate with plasma psilocin level and psychedelic experience. **bioRxiv**, 2021.

MCKENNA, DENNIS; RIBA, JORDI. New world tryptamine hallucinogens and the neuroscience of ayahuasca. **Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs**, p. 283-311, 2016.

MENDES, KARINA DAL SASSO; SILVEIRA, RENATA CRISTINA DE CAMPOS PEREIRA; GALVÃO, CRISTINA MARIA. Revisão integrativa: método de pesquisa para a

incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.

NICHOLS, DAVID E. Psychedelics. **Pharmacological reviews**, v. 68, n. 2, p. 264-355, 2016.

PAMPOUCHIDOU, ANASTASIA et al. Automatic assessment of depression based on visual cues: A systematic review. **IEEE Transactions on Affective Computing**, v. 10, n. 4, p. 445-470, 2017.

PIO, GIOVANNI PEREIRA et al. O papel da Psilocibina no tratamento de depressão resistente. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 8846-8855, 2021.

POLES, MARCELA MUZEL et al. Sintomas depressivos maternos no puerpério imediato: fatores associados. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 31, p. 351-358, 2018.

REIFF, COLLIN M. et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 5, p. 391-410, 2020.

RICHARDS, WILLIAM A. Psychedelic psychotherapy: Insights from 25 years of research. **Journal of Humanistic Psychology**, v. 57, n. 4, p. 323-337, 2017.

ROSEMAN, LEOR; NUTT, DAVID J.; CARHART-HARRIS, ROBIN L. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 974, 2018

ROSS, STEPHEN et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. **Journal of psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1165-1180, 2016.

SAKASHITA, YUICHI et al. Effect of psilocin on extracellular dopamine and serotonin levels in the mesoaccumbens and mesocortical pathway in awake rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, p. b14-00315, 2014.

SCHENBERG, EDUARDO E. Psychedelic drugs as new tools in psychiatric therapeutics. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 43, p. 121-122, 2020.

SCHENBERG, EDUARDO EKMAN. Psychedelic-assisted psychotherapy: a paradigm shift in psychiatric research and development. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 733, 2018.

SCHUMANN, ISABELLE et al. Physicians' attitudes, diagnostic process and barriers regarding depression diagnosis in primary care: a systematic review of qualitative studies. **Family practice**, v. 29, n. 3, p. 255-263, 2012.

SILVA, FABIANA VENANCIO SANTANA et al. A utilização terapêutica da psilocibina como coadjuvante no tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão narrativa de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 9736-9741, 2021.

TYLŠ, FILIP; PÁLENÍČEK, TOMÁŠ; HORÁČEK, JIŘÍ. Psilocybin—summary of knowledge and new perspectives. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 3, p. 342-356, 2014.

VOLLENWEIDER, FRANZ X. et al. 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man—a PET study with [11C] raclopride. **Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 5, p. 424-433, 1999.

WATTS, ROSALIND et al. Patients' accounts of increased “connectedness” and “acceptance” after psilocybin for treatment-resistant depression. **Journal of humanistic psychology**, v. 57, n. 5, p. 520-564, 2017.

World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017