



Psilocibina – Potencial terapêutico em Psiquiatria

António Dias Carneiro

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

Orientador: Doutor Joaquim Manuel Soares Cerejeira

abril de 2021

Dedicatória

Aos meus avós, pelo carinho e afeto que sempre me deram enquanto estiveram presentes.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, um agradecimento ao Dr. Joaquim Cerejeira por ter aceite orientar esta dissertação, pela sua atenção, ajuda e disponibilidade.

Aos meus pais, por todo o amor, paciência e compreensão. Pelo que abdicaram para que eu pudesse chegar mais longe. Pelos valores de humildade, perseverança e empenho que me transmitiram.

Ao meu irmão, por sempre me ter exposto a experiências e cultura que suscitaram a minha curiosidade e moldaram o meu pensamento.

Aos meus tios e primos, por me acolherem e fazerem parte da minha educação, em especial à minha tia, que sempre incetivou a minha aprendizagem.

À Ana Rute Gomes, que sempre me faz acreditar no melhor de mim.

Ao Vítor Santos, cuja amizade e companheirismo foram uma constante ao longo deste percurso.

Ao JRP e seus ilustres membros, pelo humor e amizade, um agradável acaso.

Aos meus restantes familiares e a todos os meus amigos que, de uma maneira ou de outra, fizeram parte desta caminhada.

Prefácio

*If the doors of perception were cleansed every thing would appear to man as it is, Infinite.
For man has closed himself up, till he sees all things thro' narrow chinks of his cavern.*

William Blake, em *The Marriage of Heaven and Hell*

Resumo

Introdução: O uso de substâncias psicadélicas por parte do ser humano remonta há milhares de anos atrás, fazendo parte dos costumes de determinadas culturas indígenas, que utilizam os psicadélicos em contexto ritualístico, com fins religiosos e terapêuticos. Uma destas moléculas, a psilocibina, foi isolada em laboratório e sintetizada em 1958, tornando-se um importante alvo de investigação científica na psiquiatria durante a década de 60. O contexto do uso recreativo exponencial, juntamente ao movimento de contracultura e à crise socio-política estadunidense, culminou na promulgação da Lei Federal de Controlo de Substâncias de 1970, que visou a ilegalização dos psicadélicos.

A pesquisa científica neste âmbito foi interrompida, tendo ressurgido no final do século XX. Considerando o panorama epidemiológico atual de diversas patologias psiquiátricas, que manifestam ser resistentes aos tratamentos e cujos fármacos demonstram ineficácia, uma ação demorada e numerosos efeitos adversos, a psilocibina emerge novamente como terapia promissora. Esta revisão bibliográfica foca-se na farmacologia, neurobiologia e potencial aplicação terapêutica da psilocibina, considerando a sua importância histórica e interesse científico recente.

Objetivos: Analisar a evidência científica existente acerca da farmacologia, efeitos fisiológicos e neurobiológicos em pessoas saudáveis, efeitos terapêuticos na psiquiatria e perfil de segurança e tolerabilidade da psilocibina.

Métodos: Revisão bibliográfica de artigos indexados na base de dados PubMed e Google Scholar até abril de 2021, utilizando as palavras-chave “psilocybin”, “psychedelics”, “psilocybin and psychiatry”, “psilocybin and pharmacology”, “psilocybin and healthy humans”, “psilocybin and neurobiology”, “psilocybin and treatment”, “psychedelic therapy”, “psilocybin and neuroimaging” e “microdosing”.

Resultados: Num ambiente controlado e em contexto de ensaio clínico randomizado, a psilocibina pode ser administrada com segurança, aparentando ter efeitos antidepressivos e ansiolíticos rápidos e persistentes na perturbação depressiva e perturbação da ansiedade derivadas de doença oncológica terminal, assim como na perturbação depressiva major.

Conclusão: Os dados terapêuticos promissores revelados em ensaios clínicos, juntamente com o seu perfil de segurança e tolerabilidade aceitável, posicionam a psilocibina como uma potencial terapêutica para múltiplas patologias psiquiátricas, assim

como uma ferramenta de estudo da neurobiologia e consciência humana. No entanto, a evidência ainda é preliminar, tornando fundamental a realização de mais estudos para uma melhor compreensão da farmacologia, toxicidade e eficácia terapêutica da psilocibina.

Palavras-Chave

Psilocibina;Psicadélicos;Psiquiatria;Potencial terapêutico;Neurobiologia

Abstract

Background: Psychedelic substances have been used by human beings since thousands of years ago, being part of some indigenous cultures traditions, which use psychedelics in a ritualistic context, with religious and therapeutic purposes. One of these molecules, psilocybin, was isolated in lab and synthesized in 1958, becoming an important target of scientific investigation in psychiatry during the sixties. Exponential recreational use, together with the counterculture movement and the american sociopolitical crisis, peaked with the Controlled Substances Act of 1970, which prohibited psychedelics.

Scientific research in this field was halted, having resurfaced in the end of the twentieth century. Considering the present epidemiological landscape of multiple psychiatric diseases, which are treatment resistant and whose therapies show inefficacy, delayed action and numerous side effects, psilocybin arises again as a promising medicine. This literature review focuses on pharmacology, neurobiology and potential therapeutic usage of psilocybin, considering its historic value and recent scientific attention.

Aim: To analyse available scientific evidence on pharmacology, physiological and neurobiological effects in healthy humans, therapeutic effects in psychiatry and the safety and tolerability profile of psilocybin.

Methods: Literature review of indexed articles in PubMed and Google Scholar databases, by April 2021, using the keywords “psilocybin”, “psychedelics”, “psilocybin and psychiatry”, “psilocybin and healthy humans”, “psilocybin and neurobiology”, “psilocybin and treatment”, “psychedelic therapy”, “psilocybin and neuroimaging” and “microdosing”.

Results: In a controlled environment and randomized clinical trial setting, psilocybin can be safely administered, and studies suggest it has rapid and persistent antidepressive and anxiolytic effects on depressive and anxiety disorders secondary to terminal cancer disease, as well as on major depressive disorder.

Conclusion: Therapeutic promising data from clinical trials, in conjunction with an acceptable safety and tolerability profile, place psilocybin as a potencial medicine for multiple psychiatric disorders, in addition to being a study tool for human neurobiology and conscience. However, evidence is still preliminary, making it essential to carry out more trials to better understand the pharmacology, toxicity and therapeutic efficacy of psilocybin.

Keywords

Psilocybin; Psychedelics; Psychiatry; Therapeutic potential; Neurobiology

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Prefácio	vii
Resumo	ix
Abstract.....	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos e Siglas	xix
1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	5
3. Contextualização Histórica.....	7
4. Farmacologia	11
5. Efeitos em Pessoas Saudáveis.....	15
6. Efeitos Terapêuticos	25
7. Segurança e Tolerabilidade.....	31
8. Conclusão	35
9. Perspetivas Futuras	37
Bibliografia	41
Glossário	51

Lista de Figuras

Figura 1. Psilocybe mexicana ou teonanacatl, uma das espécies de fungos produtora de psilocibina.....	7
Figura 2. Iconografia da experiência psicadélica com psilocibina.....	8
Figura 3. Estrutura química da psilocibina e psilocina	9
Figura 4. Ativação do córtex pré-frontal e libertação de glutamato pela psilocina.....	11

Lista de Tabelas

Tabela 1. Resumo da evidência dos efeitos dos efeitos fisiológicos, psicológicos e neurobiológicos da psilocibina em indivíduos saudáveis.....	17
Tabela 2. Resumo da evidência dos ensaios clínicos randomizados sobre o potencial terapêutico da psilocibina.....	26

Lista de Acrónimos e Siglas

LSD: Dietilamida do Ácido Lisérgico

EUA: Estados Unidos da América

CIA: *Central of Intelligence Agency*

5-HT: Serotonina

4H1A: *4-hydroxyindole-3-yl-acetaldehyde*

41-IIAA: *4-hydroxyindole-4-yl-acetic-acid*

41-IT: *4-hydroxytryptophol*

LC: Locus Coeruleus

ATV: Área Tegmentar Ventral

SERT: Transportador de Serotonina

CPF: Córtex Pré-Frontal

fMRI: Ressonância Magnética Funcional

EEG: Eletroencefalografia

PET: Tomografia por Emissão de Positrões

FDG: Fluorodesoxiglicose

CPFm: Córtex Pré-Frontal Medial

CCP: Córtex Cingulado Posterior

CCA: Córtex Cingulado Anterior

DMN: *Default Mode Network*

LTM: Lobo Temporal Medial

CPF1: Córtex Pré-Frontal Lateral

FPTC: *Fronto-Parietal Task Control Network*

RSNs: *Resting State Networks*

BOLD: *Blood Oxygen Level Dependent Imaging*

DAN: *Dorsal Attention Network*

ACTH: Hormona Adrenocorticotrófica

TSH: Hormona Estimulante da Tiróide

HPA: Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

HPPD: *Hallucinogen Persisting Perception Disorder*

SSRIs: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

SNRIs: Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

IMAOs: Inibidores da Monoamina Oxidase

FDA: *Food and Drug Administration*

1. Introdução

O uso de plantas alucinogênicas/psicadélicas está enraizado na experiência humana há milênios, possuindo um papel importante em rituais religiosos e valor curativo para múltiplas comunidades, do Antigo ao Novo Mundo. Em determinados povos, estas plantas são respeitadas como elementos sagrados, constituindo um componente indissociável dos seus costumes e tradições.(1) Existem relatos remotos do consumo destas substâncias: cogumelos usados pela civilização azteca; peiote, um cato nativo do sudoeste americano ingerido de forma sacramental por grupos indígenas; ayahuasca, uma infusão de plantas bebida por tribos amazônicas. (2,3)

Apesar da sua difusa e antiga utilização, estas substâncias difundiram-se para a sociedade ocidental apenas em meados do século XX. A primeira das moléculas, o LSD, surgiu em 1938 de forma acidental, resultante do trabalho investigacional do químico suíço Albert Hofmann. A segunda molécula, psilocibina, constituinte de imensas espécies de cogumelos, foi sintetizada em 1959, igualmente por Hofmann, contudo histórias da sua exploração prévia datam de milhares de anos.(4)

A descoberta destes dois compostos está interligada ao crescimento do movimento de contracultura nos EUA, assim como à intensificação do uso experimental dos psicadélicos no ramo da psiquiatria.(5) Entre 1950 e metade da década de 1960, foram realizadas mais de mil publicações clínicas discutindo cerca de 40000 pacientes, editadas dezenas de livros e organizadas seis conferências internacionais sobre terapêuticas com substâncias psicadélicas.(6) Em Portugal, ainda sob o regime ditatorial do Estado Novo, o psiquiatra João Frago Mendes dedicou-se a explorar o LSD na produção de psicoses experimentais, assim como em 1963 Emílio Salgueiro realizou a dissertação de licenciatura “A psicose experimental pela psilocibina”, sob orientação do primeiro.(7,8)

A terminologia para definir este grupo de substâncias não é consensual. Inicialmente foram designados psicotomiméticos, dada a semelhança dos seus efeitos com o estado psicótico.(3,9) Como mais tarde se constatou que não providenciavam um modelo realístico da psicose, introduziu-se a expressão alucinogêneos, no entanto as alucinações constituem apenas um domínio do seu quadro de manifestações.(3,10) O termo enteógeno foi igualmente sugerido, atribuindo relevância às experiências místicas resultantes.(3,5) Humphrey Osmond criou a designação de psicadélicos, realçando a capacidade de

expressão da mente conferida por estas substâncias.(5) Porém, não existe concordância na comunidade científica relativamente ao termo mais adequado.(3,10)

O conhecimento científico acerca dos psicadélicos cresceu concomitantemente com o choque socio-político da época, fruto do seu uso recreativo, que se alastrou e prejudicou os avanços conseguidos até então.(4,5) Esta transformação da perspetiva social resultou da combinação de vários eventos, nomeadamente da pesquisa não ortodoxa e da promoção irresponsável do uso destas substâncias por Timothy Leary (com o lema “*turn on, tune in, drop out*”) ou Richard Alpert, psicólogos clínicos da Universidade de Harvard, como também do projeto MK-Ultra, desenhado pela CIA para averiguar se diversos compostos, entre os quais o LSD e a psilocibina, possuíam propriedades para utilização em interrogatórios, como armas de guerra e meios de tortura.(5) Estes episódios conduziram a relatos de episódios psicológicos danosos e a uma perspetiva social negativa sobre os psicadélicos, associada à crise social vivida na década de 60, coincidente com a Guerra do Vietname, e às atitudes de revolta e insatisfação da juventude estadunidense.(3,4)

Estes acontecimentos culminaram na promulgação da Lei Federal de Controlo de Substâncias de 1970, que classificou os psicadélicos como classe 1, a categoria mais restrita, que abrange substâncias sem aprovação para tratamento médico, elevado potencial de abuso, e ausência de perfil aceitável de segurança para uso sob supervisão médica.(11) A investigação médica e científica foi quase totalmente interrompida, retomando o seu curso nos anos 90, sustentado num interesse emergente, em parte devido às técnicas de imagiologia cerebral, que permitem compreender os seus mecanismos neurobiológicos.(3) Desde então, surgiram diversas publicações apontando o potencial terapêutico dos psicadélicos, e inclusivé em Portugal a Fundação Champalimaud está a participar num ensaio clínico *multisite* para averiguar a eficácia e segurança da psilocibina em mais de 200 doentes com depressão resistente ao tratamento (NCT03775200).(12)

Apenas recentemente a sociedade ocidental moderna se apercebeu da influência que estes compostos tiveram na história e evolução do Homem, desde as culturas primitivas até às atuais.(1) Apesar do conhecimento acerca destas substâncias ser consideravelmente maior do que há décadas, o seu funcionamento e potencial terapêutico e investigacional ainda constituem um mistério para a comunidade científica.(3)

Considerando a importância dos psicadélicos na evolução antropológica, e o impacto que estes tiveram em áreas como medicina, química, etnobotânica, religião ou arte, esta revisão tem o intuito de explorar a psilocibina, definindo os seguintes objetivos:

1. Apresentar um breve contexto histórico da psilocibina;
2. Expor o seu perfil farmacológico, analisando a farmacocinética e farmacodinâmica da molécula;
3. Compreender os efeitos físicos, psicológicos e neurobiológicos da psilocibina em pessoas saudáveis;
4. Perceber o potencial terapêutico da psilocibina;
5. Avaliar o seu perfil de segurança e tolerabilidade.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura científica sobre o tema, através das bases de dados PubMed e Google Scholar. Para a pesquisa, utilizaram-se as palavras-chave “*psilocybin*”, “*psychedelics*”, “*psilocybin and psychiatry*”, “*psilocybin and pharmacology*”, “*psilocybin and healthy humans*”, “*psilocybin and neurobiology*”, “*psilocybin and treatment*”, “*psychedelic therapy*”, “*psilocybin and neuroimaging*” e “*microdosing*”.

Foram incluídos todos os artigos considerados relevantes, como artigos de revisão, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e artigos citados em revisões sistemáticas, numa pesquisa efetuada entre os meses de outubro de 2020 e fevereiro de 2021, atualizada em abril de 2021.

Os artigos foram filtrados por idioma, tendo sido inseridos artigos publicados em inglês e português entre 1960 e abril de 2021. Deu-se preferência a artigos publicados nos últimos 30 anos, contudo sem excluir outros mais antigos sempre que o seu conteúdo fosse considerado relevante.

Nos capítulos “Introdução” e “Contextualização Histórica”, foi também utilizada informação proveniente de livros, um artigo de jornal, uma tese de licenciatura e uma publicação governamental, dada a importância para o tema.

No capítulo “Efeitos terapêuticos”, apenas foram incluídos ensaios clínicos randomizados com grupo de controlo sobre os efeitos terapêuticos da psilocibina em transtornos psiquiátricos, realizados em contexto de perturbação depressiva ou perturbação de ansiedade derivadas de doença oncológica terminal, ou em contexto de perturbação depressiva major.

3. Contextualização Histórica

Ao longo da história, diversas plantas e fungos psicoativos têm sido utilizados com propósitos medicinais e religiosos.(13) O uso sacramental de cogumelos remonta há pelo menos 7000 anos, podendo mesmo recuar até à era paleolítica.(13) A civilização azteca praticava o culto cerimonial com cogumelos contendo psilocibina, conhecidos nesta cultura como *teonanacatl*, vocábulos que significa “carne dos deuses”.(3,13)



Fig.1. *Psilocybe mexicana* ou *teonanacatl*, uma das espécies de fungos produtora de psilocibina.(3)

No século XIX, seguidamente às expedições do império espanhol para a América Central, o frade franciscano Bernardino de Sahagún descreveu o uso ritualístico do *teonanacatl*, interpretado pelo cristianismo como satânico.(1) Consequentemente, os povos que praticavam estes costumes foram perseguidos e forçados para o secretismo, sendo estas culturas sistematicamente destruídas.(1) No entanto, estas tradições permaneceram até hoje em vários grupos indígenas do sul do México, entre os quais os Mazatecas, Chinantecas, Mixtecas ou Zapatecas.(1)

A utilização de fungos tem igualmente precedentes históricos na Europa. Filósofos como Aristóteles ou Platão participaram em cerimónias religiosas na Grécia Antiga num templo em honra de Demeter, deusa da agricultura na mitologia grega.(13) Estes ritos de iniciação onde era ingerida uma preparação à base de um fungo, designados pelos historiadores como os mistérios de Elêusis, dado o seu secretismo, continuaram até à repressão pelo

cristianismo.(13) Atualmente vários etnomicologistas, etnobotânicos e antropólogos postulam que essas práticas centravam-se no uso de um fungo psicoativo.(13)

Na arte rupestre Bradshaw, da Austrália, e na arte rupestre Sandawe, da Tanzânia, são também observadas ilustrações com figuras alusivas à experiência psicadélica com psilocibina, com desenhos de cabeças em forma de cogumelo e representações gráficas das alucinações visuais.(14) Gravuras em caves do sul da Algéria sugerem que a utilização de cogumelos nessa região data de há aproximadamente 7000 anos.(13)



Figura 2. Iconografia da experiência psicadélica com psilocibina.(14) As imagens representam a experiência subjetiva sob a influência de cogumelos psicadélicos, na cultura Sandawe (A) e Bradshaw (B).

No século XX estes fungos foram globalizados por vários etnobotânicos e micologistas, como Richard Evans Schultes, Gordon Wasson e Roger Heim, que depois de várias expedições à América Central divulgaram a sua existência. (15) Em 1959 Albert Hofmann, através de técnicas de cromatografia, identificou a substância dos cogumelos, que designou psilocibina, e outro componente em concentrações inferiores, a psilocina, que posteriormente se verificou ser o princípio ativo.(15) Em 1960, a farmacêutica Sandoz iniciou a distribuição de um comprimido contendo 2 mg de psilocibina, com a designação comercial Indocybin™, e o propósito de ser usado como fármaco coadjuvante de psicoterapia.(15)

Posteriormente, a psilocibina adquiriu um contexto jurídico-legal controlado, devido à sua popularidade como droga recreativa.(11,15) Desde então, a pesquisa científica em torno da psilocibina já produziu centenas de artigos, com enfoque na bioquímica, farmacologia, neurobiologia e potencial terapêutico da molécula.(15) A evidência do uso ancestral de cogumelos psicadélicos tem milhares de anos, parecendo ter afetado substancialmente o curso da humanidade, sendo novamente foco de interesse no domínio da pesquisa científica.(1,13–15)

4. Farmacologia

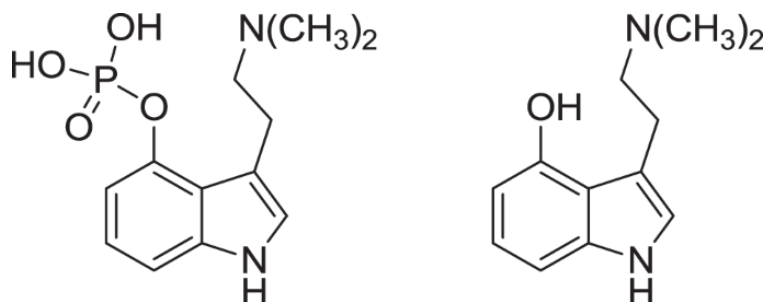


Figura 3. Estrutura química da psilocibina e psilocina.(15)

A psilocibina (O-fosforil-4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina) é uma indolalquilamina pertencente ao grupo das triptaminas, tendo uma semelhança estrutural com a serotonina (5-HT ou 5-hidroxitriptamina), neurotransmissor que modula o humor e comportamento, sendo que ambas partilham o triptofano como ponto de partida para a sua síntese.(16) Apresenta uma estrutura em anel indólico, um anel duplo fundido contendo um anel pirrólico e um anel de benzeno, agregados a um grupo amina por uma cadeia dupla lateral de carbono.(17)

A via metabólica completa da psilocibina foi insuficientemente estudada até à data, não se compreendendo totalmente os mecanismos exatos envolvidos.(18) Sabe-se que em seres humanos, após ingestão oral, a psilocibina é absorvida e detetável no plasma dentro de 20-40 minutos e o seu princípio ativo psilocina atinge concentrações máximas após cerca de 80-100 minutos (19–21). Os efeitos psicológicos ocorrem com níveis plasmáticos entre 4 e 6 µg/mL, e o efeito máximo é atingido com doses orais de 8-25mg em 70-90 minutos.(21) A semivida da psilocibina ronda os 163 ± 64 minutos quando administrada oralmente, e 74 ± 19.6 minutos quando administrada de modo intravenoso.(19)

De acordo com evidência existente que provém de estudos em animais e em humanos, após administração oral, a psilocibina é rapidamente desfosforilada em psilocina.(22) A psilocibina aparenta ser um profármaco, pois é rapidamente transformada em psilocina e esta é mais lipossolúvel, possuindo maior capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica e exercer os efeitos psicoativos.(19,21,23–26) A psilocina é convertida por enzimas ainda não identificadas, originando 3 metabolitos (4H1A, 41-IIAA e 41-1T).(19) Tem excreção renal, sendo aproximadamente 90% eliminada de forma conjugada com ácido

glucorónico e os restantes 10% de forma livre.(21,27) A psilocina possui uma semivida de eliminação de aproximadamente 3 horas em adultos saudáveis, dependendo das características individuais e via de administração.(28)

Apesar de haver tolerância significativa com o uso repetido de psilocibina, não causa dependência física.(21) Existe evidência demonstrativa de tolerância cruzada entre psilocibina e LSD.(29,30)

A psilocibina apresenta um mecanismo de ação pleiotrópico que ainda não é totalmente conhecido. O princípio ativo psilocina atua primariamente como agonista serotoninérgico, tendo maior afinidade pelos recetores 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇ e uma afinidade moderada para os recetores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} e 5-HT_{2A}.(31) Adicionalmente, demonstra afinidade ligeira pelos recetores histamínicos H₁, recetores adrenérgicos α_{2A} e α_{2B} e recetores dopaminérgicos D₃.(31)

De acordo com estudos *in vitro* e *in vivo*, a psilocibina exerce a maioria dos seus efeitos psicoativos através de agonismo parcial do recetor 5-HT_{2A}.(32–35) Os efeitos subjetivos provocados pela psilocibina são bloqueados quase completamente pela cetanserina, um antagonista não seletivo 5-HT₂ com elevada afinidade para o recetor 5-HT_{2A}, o que demonstra que os efeitos da psilocibina são principalmente mediados por este recetor.(36) O bloqueio parcial dos efeitos da psilocibina pela risperidona, antipsicótico atípico com antagonismo 5-HT_{2A}/D₂, reforça esta evidência.(36,37) O haloperidol demonstrou um bloqueio ligeiro dos efeitos da psilocibina,(36) e a psilocibina diminui a ligação do antagonista dos recetores D₂ raclopride nos núcleos caudado e putamen, apesar da reduzida afinidade pelos recetores dopaminérgicos, o que sugere uma influência indirecta na via dopaminérgica.(37)

O recetor 5-HT_{2A} é um recetor acoplado à proteína G com ampla distribuição no sistema nervoso central e em tecidos periféricos, exercendo a sua atividade pela ativação da fosfolipase C e subsequente cascata de sinalização.(38) Encontra-se presente em diversas regiões cerebrais, nomeadamente no neocórtex, tálamo, LC, ATV, núcleos da rafe, córtex visual primário, amígdala e claustro.(3) Tem elevada expressão nas camadas III e V de várias áreas corticais e em estruturas pós-sinápticas, predominantemente nas hastes dendríticas proximais e distais do CPF.(3)

A psilocina liga-se também aos recetores 5-HT_{1A} com afinidade moderada a alta.(33) Para além da ação depressora que exerce na atividade dos núcleos da rafe, inibe células inferiormente aos núcleos da rafe dorsal através da estimulação de recetores 5-HT_{1A} pós-sinápticos.(31,39) Exerce igualmente atividade inibitória fraca no SERT, diminuindo a recaptação de 5-HT e aumentando consequentemente a serotonina remanescente na fenda sináptica.(40)

Deste modo, a psilocibina ativa o CPF de duas formas: diretamente via ativação do recetor 5-HT_{2A} localizados nos neurónios piramidais corticais e indiretamente via estimulação dos neurónios glutamatérgicos que se projectam nas camadas corticais, aumentando o glutamato extracelular no CPF.(41,42)

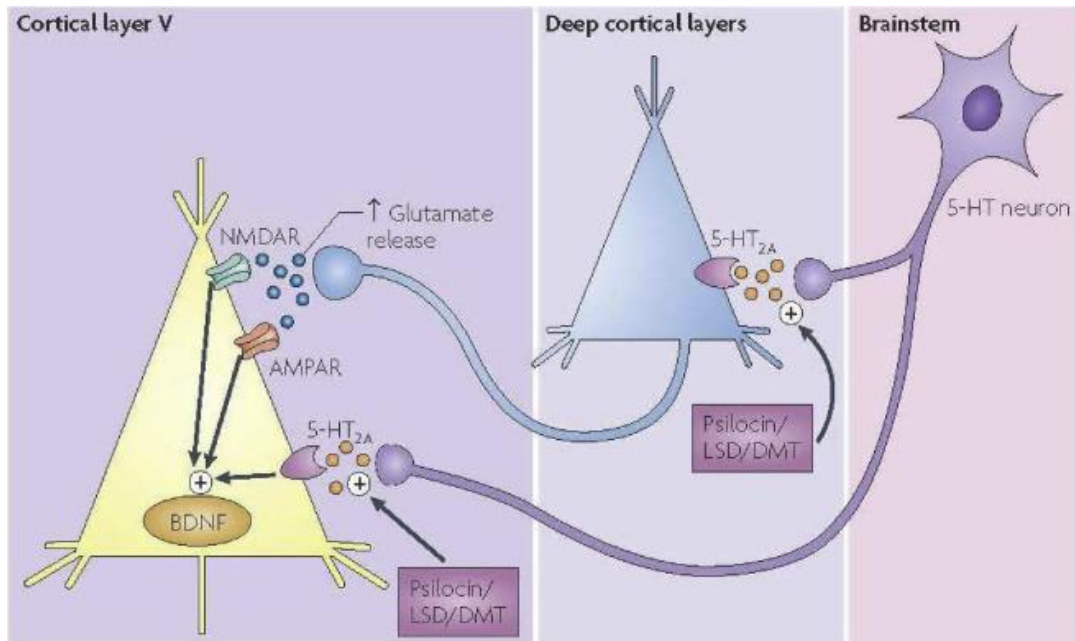


Figura 4. Ativação do córtex pré-frontal e liberação de glutamato pela psilocina.(42)

5. Efeitos em Pessoas Saudáveis

Contrastando com outras classes de substâncias com ação no sistema nervoso central, cuja ação é geralmente previsível, os efeitos psicotrópicos dos psicadélicos, para além de dependerem da dose administrada, são bastante sujeitos às expectativas, humor e estado mental geral do indivíduo (*set*) e ao ambiente em que este se encontra inserido (*setting*), fatores que influenciam diretamente a sua ação e lhes conferem uma natureza imprevisível.(3,26)

A nível psicológico, a psilocibina induz, de forma dose-dependente, diversos efeitos subjetivos e alterações profundas no estado de consciência.(9,43–45) Reportam-se mudanças no estado de humor, que variam desde alegria, sentimentos de harmonia e transcendência, felicidade extrema, ansiedade ou tristeza.(9,43–45) Ocorrem igualmente alterações da perceção sensorial, incluindo pseudo-alucinações visuais, ilusões ou sinestesia.(9,43–45) São descritas também alterações cognitivas, como ideias de referência ou alterações do *insight*.(9,43–45)

Quando em doses elevadas, são relatadas experiências de carácter místico e transcendente, decorrentes das alterações profundas do estado de consciência.(9,44,45) Estas experiências costumam ser classificadas pelos indivíduos como sendo uma das experiências com maior significado pessoal e espiritual da sua vida,(9,44–46) sendo-lhes atribuídas efeitos positivos persistentes no humor, atitude e comportamento.(9,46,47) Os indivíduos referem alterações positivas em vários domínios, particularmente nas atitudes perante a vida e o eu, humor, altruísmo, efeitos sociais positivos e aumento da espiritualidade - mudanças que os próprios atribuem à experiência com psilocibina.(9,47) A psilocibina também demonstrou ter a capacidade para aprofundar estados meditativos e de *mindfulness* em indivíduos com experiência em prática de meditação.(46)

A nível cognitivo, a psilocibina afeta a capacidade de manutenção da atenção e diminui o tempo de reação,(41,48,49) assim como altera a perceção do tempo e o controlo temporal do comportamento.(50) Não produz efeitos significativos na componente espacial da memória de trabalho.(41) Afeta a evocação de memórias autobiográficas, sendo as memórias classificadas como de natureza mais vívida, visual e emocional.(51) Aumenta o *priming* semântico indireto, revelando ter um efeito na disponibilização de associações remotas e evocação de conteúdos cognitivos.(52) Atenua o reconhecimento de expressões faciais negativas e orienta a resposta comportamental para estímulos positivos comparativamente com negativos, aumentando igualmente os estados de humor

positivos.(53,54) Aumenta os níveis de empatia emocional mas não de empatia cognitiva, não afetando a tomada de decisão moral.(55)

Apesar dos seus efeitos a nível físico, psicológico e cognitivo serem conhecidos, os mecanismos neurobiológicos pelos quais a psilocibina desencadeia estes efeitos não são ainda bem compreendidos. Estudos como fMRI, EEG e PET procuraram correlacionar os efeitos previamente descritos com a atividade funcional do cérebro. Num dos primeiros estudos neste âmbito, um ensaio clínico aberto realizado em 1997 por Vollenweider et al(56), em que se procurou estudar a psilocibina como modelo de psicose, a psilocibina demonstrou induzir um aumento da taxa metabólica de glicose em algumas regiões cerebrais, mais significativo no córtex frontomedial e frontolateral, córtex cingulado anterior, córtex temporomedial, tálamo e putamen, que se correlacionou com as alucinações visuais e com o fenómeno descrito como “dissolução do ego”. O termo “dissolução do ego”, muito característico do estado psicadélico, consiste na redução da consciência auto-referencial que caracteriza o estado normal de vigília, devido a uma interferência com as fronteiras do eu e a um aumento do sentimento de unidade com os outros e com o ambiente circundante.(57) Um estudo posterior realizado por Gouzoulis-Mayfrank et al(58) reforça estes achados, visto que evidenciou igualmente um aumento da taxa metabólica em regiões frontais.

No entanto, este padrão de hiperfrontalidade demonstrado por Vollenweider et al(56) e Gouzoulis-Mayfrank et al(58) mostra-se discrepante relativamente a um estudo com fMRI realizado por Carhart-Harris et al(59), em que foi detetado um decréscimo global do fluxo sanguíneo em múltiplas regiões cerebrais. Pensou-se que o aumento da taxa metabólica da glicose demonstrado nos estudos anteriores pode dever-se à semivida longa do radioisótopo ¹⁸FDG, que confere uma escala de efeitos mais prolongada à psilocibina, o que pode ser a causa da diferença dos resultados.(59) Um estudo mais recente de Lewis et al(60) revelou um aumento do fluxo sanguíneo em regiões frontais e uma diminuição global do fluxo sanguíneo cerebral, o que permitiu compatibilizar os estudos anteriores. Os achados distintos podem dever-se às alterações da ativação neuronal combinadas com o efeito da serotonina na modulação do tónus vascular, que podem provocar diferenças no fluxo sanguíneo regional e global do cérebro.(60)

Observa-se também diminuição da conectividade entre o CPFm, CCP e CCA, regiões pertencentes à DMN, rede neuronal de larga escala que se especula ter um papel importante na consciência e em construtos como o eu e o ego.(59,61,62) Esta rede demonstra estar mais ativa aquando do exercício de funções cognitivas orientadas internamente, como ao realizar

juízos sociais ou morais, prever o futuro ou contemplar o passado.(61) A psilocibina também provocou uma dissociação entre o LTM e o neocórtex, assim como uma diminuição da integridade da *salience network* e da comunicação inter-hemisférica, alterações igualmente associadas ao fenómeno de “dissolução do ego”.(63) Outro estudo evidenciou que a psilocibina induz um aumento das concentrações de glutamato no CPFm, efeito metabólico preditivo de uma experiência negativa de “dissolução do ego”, com sensações de ansiedade, enquanto o decréscimo na concentração de glutamato na região do hipocampo se correlacionou com experiências positivas de “dissolução do ego”.(57)

A psilocibina induz uma hipoconectividade funcional entre áreas de associação corticais e subcorticais, como o CPFm, CPFi, córtex cingulado e ínsula, ao passo que provoca uma hiperconectividade funcional em regiões sensoriais, em particular do córtex occipital bilateral.(64) Estas alterações associaram-se com o padrão de expressão espacial dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A}.(64) A psilocibina modula também a atividade do claustro e a sua conectividade funcional com o córtex auditivo e com redes neuronais de larga escala, como a DMN ou FPTC, podendo estas alterações associarem-se com os efeitos subjetivos provocados pela psilocibina.(65) A conectividade funcional entre RSNs foi, no geral, aumentada sob o efeito de psilocibina, notando-se contudo uma diminuição da conectividade funcional entre as *visual resting state networks* e a *sensorimotor resting state network*.(66) Um aumento na variância do sinal BOLD entre o CCA e o hipocampo, assim como da comunicação interhemisférica entre ambos, sugere que a psilocibina afecta a atividade e conectividade entre estas regiões.(67) A atividade de várias redes neuronais do estado de repouso, como a DMN, FPTC ou DAN, exibiu alterações significativas sob o efeito de psilocibina, pelo que se depreende que a psilocibina pode ter um papel na modulação das funções corticais superiores controladas por estas regiões.(67)

A administração de psilocibina atenua a reatividade da amígdala durante o processamento de emoções, especificamente perante imagens de carácter negativo e neutro, efeito associado com alterações positivas do humor.(54) Suprime também o efeito sensibilizador da amígdala sobre o córtex visual primário, aquando do processamento visual de ameaças, o que sugere um potencial para reorientar a interpretação de emoções de negativas para positivas.(68) A psilocibina provoca um aumento da modulação serotoninérgica exercida pelo CPF sobre as regiões límbicas, demonstrado em EEG pela resposta neurofisiológica diminuída ao processamento emocional de faces.(69) Foi relatada uma diminuição da sensação de exclusão social, simultânea a uma resposta neuronal diminuída no córtex cingulado anterior dorsal e no giro frontal medial, regiões chave para o processamento da dor social, resultante de exclusão social, rejeição ou perda de relações sociais.(70)

A partir de dados provenientes de estudos de eletroencefalografia, sabe-se também que, durante o estado de repouso, a psilocibina diminui a atividade oscilatória das frequências entre 1.5-20Hz no córtex cingulado anterior, córtex cingulado posterior, córtex retrosplenial e no parahipocampo, estruturas sobrepostas com a DMN, pelo que estes efeitos podem contribuir para as alterações do estado de consciência.(71) A sincronização de fase tardia das oscilações delta numa rede compreendendo o córtex retrosplenial, o parahipocampo e o córtex orbitofrontal lateral, correlacionou-se com a intensidade das experiências espirituais e o *insightfulness* reportado.(71) Os potenciais visuais evocados N170 também foram diminuídos, associando-se com o aparecimento de alterações da percepção, incluindo alucinações visuais e sinestesia áudio-visual.(72) As alucinações visuais causadas pela psilocibina parecem ser resultantes do seu mecanismo de ação ao nível do recetor 5-HT_{1A}, dado que a buspirona, agonista parcial do recetor 5-HT_{1A}, reduziu significativamente os resultados da escala 5D-ASC, nomeadamente nas categorias de alucinações visuais elementares e complexas.(73)

No que concerne os efeitos na neuroplasticidade cerebral, um estudo indica que a psilocibina induz, de forma dose-dependente, a expressão de diversos genes no CPF e hipocampo, relacionados com plasticidade sináptica no cérebro do rato.(74) A nível de imunomodulação, a psilocibina aumenta de forma aguda os níveis circulantes de cortisol, ACTH, prolactina e TSH, sendo que esta alteração não se encontrou correlacionada com os sintomas de ansiedade possivelmente resultantes da experiência, podendo ter sido resultantes de uma ativação transitória do eixo HPA mediada pelos recetores 5-HT_{2A}.(43)

Em suma, em contexto clínico controlado, a psilocibina provoca alterações da percepção visual desde pseudo-alucinações visuais a sinestesia, alterações lábeis do estado de humor, desrealização, despersonalização e alterações cognitivas. As áreas cerebrais onde a psilocibina atua parecem ser responsáveis pela controlo de funções corticais superiores e estão principalmente relacionadas com a expressão espacial dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A}. O estado psicadélico está associado com um modo de função cerebral mais intercomunicativo, com uma maior integração entre diferentes regiões corticais.(75) Contudo, é essencial compreender melhor os mecanismos neurobiológicos através dos quais a psilocibina exerce os seus efeitos, o que nos pode permitir conhecer a neurobiologia e os mecanismos psicopatológicos subjacentes a diversos distúrbios mentais.

Tabela 1. Resumo da evidência dos efeitos fisiológicos, psicológicos e neurobiológicos da psilocibina em indivíduos saudáveis.

Referências	Desenho do estudo	Resultados
Hasler et al, 2004 (43)	PSI em dose muito baixa (45µg/Kg), dose baixa (115µg/Kg), dose média (215µg/Kg) e dose alta (315µg/Kg) Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=8	Alterações de consciência dependentes da dose na 5D-ASC; Efeitos subjetivos na AMRS; Efeitos na performance e concentração na FAIR, em dose média e alta; Sem alterações no ECG Holter; Elevação da pressão arterial sistólica, na dose alta; Aumento das concentrações de TSH, ACTH e cortisol plasmáticos, na dose alta; Aumento da concentração de prolactina, nas doses média e alta; Aumento da AST e GGT, na dose alta
Spitzer et al, 1996 (52)	PSI (0,2mg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=8	Aumento do <i>priming</i> semântico indireto
Gouzoulis-Mayfrank et al, 2002 (48)	PSI (0,2mg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=32	Diminuição do tempo de reação na COVAT
Wittmann et al, 2007 (50)	PSI em dose média (115µg/Kg) e dose alta (250µg/Kg) Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=12	Alterações da consciência dependentes da dose na 5D-ASC; Efeitos subjetivos na AMRS; Diminuição da capacidade dos indivíduos de reprodução temporal e sincronização sensório-motora; Diminuição da memória de trabalho visuo-espacial no SSP
Carter et al, 2005 (41)	PSI (215µg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=8	Alterações de consciência na 5D-ASC, bloqueadas no grupo com pré-tratamento com cetanserina; Diminuição na capacidade de fixação da atenção, não bloqueada pela cetanserina; Sem alterações na memória de trabalho espacial

Gouzoulis-Mayfrank et al, 1999 (58)	PSI (2mg/Kg), p.o. Pseudo-randomizado, ocultação dupla Controlado por placebo n=32	Aumento da taxa metabólica de glicose no cíngulo anterior direito e no opérculo frontal direito, correlacionados positivamente com pensamentos esterotipados e negativamente com ansiedade; Diminuição da taxa metabólica de glicose no tálamo esquerdo, associada com ansiedade e sentimentos depressivos, e menos pensamentos estereotipados
Griffiths et al, 2006 (44) + Griffiths et al, 2008 (47)	PSI (30mg/70Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo (metilfenidato) n=36	Aumento dependente da dose da PA e FC; Efeitos subjetivos na HRS, APZ e escala de LSD da ARCI; Indução de experiências místicas no MS e SCQ; Aumento nas classificações de atitudes positivas, humor, efeitos sociais e comportamento no PEQ; 22% relataram período transitório de ansiedade e ideias de referência, sem necessidade de intervenção farmacológica; Sem evidência de efeitos adversos no <i>follow-up</i> aos 14 meses
Griffiths et al, 2012 (45)	PSI (0, 5, 10, 20, 30mg/70Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=18	Aumento dependente da dose da PA e FC; Efeitos subjetivos na HRS, APZ e escala de LSD da ARCI, mesmo na dose mais baixa; Indução de experiências místicas na MS e SCQ; Aumento nas classificações de atitudes sobre a vida e sobre o eu, humor, efeitos sociais e comportamento no PEQ, mantidas no <i>follow-up</i> ; 39% reportaram episódios transitórios de ansiedade e medo e 44% reportaram episódios transitórios de ideias de referência, ambos nas doses de 20 e 30mg, sem necessidade de intervenção farmacológica; Sem efeitos adversos relatados no <i>follow-up</i>
Griffiths et al, 2018 (9)	PSI em dose baixa (1mg/70Kg), p.o.; com suporte moderado para práticas espirituais – LD/SS PSI em alta dose (20mg e 30mg/70Kg), p.o.; com suporte moderado para práticas espirituais – HD/SS PSI em alta dose (20 e 30mg/70Kg), p.o.; com suporte elevado para práticas espirituais – HD/HS Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n= 75	Aumento transitório de PA e FC, principalmente nos grupos HD; Efeitos subjetivos na HRS e alterações de consciência no 5D-ASC, como alterações da percepção, humor lábil e alterações cognitivas, nos grupos de alta dose, sem diferenças entre ambos os grupos; Indução de experiências místicas no MEQ30 e MS; Aumento das práticas espirituais no <i>follow-up</i> , nos grupos HD; Alterações positivas no humor, perspectiva sobre a vida, altruísmo, comportamento e espiritualidade no follow-up, nos grupos HD; Aumento no traço de personalidade abertura à experiência no NEO PI-R, no grupo HD/HS; Sem efeitos adversos relatados nas sessões e no <i>follow-up</i> aos 6 meses
Pokorny et al, 2017 (55)	PSI (0,215mg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação	Alterações de consciência na 5D-ASC; Elevação na escala de afeto positivo PANAS; Aumento da empatia emocional no MET, mas não houve alterações na empatia cognitiva; Sem alterações na tomada de decisão moral no MDT;

	Controlado por placebo n=24	
Smigielki et al, 2019 (62)	PSI (315 µg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=38	Alterações de consciência na 5D-ASC; Diminuição da conectividade funcional entre CPFm e CCA, regiões do DMN, observada em fMRI; Efeitos subjetivos positivos no PEQ no <i>follow-up</i> , com alterações nas atitudes perante a vida e o eu, humor, relações sociais e espiritualidade; Sem efeitos adversos reportados nas sessões ou <i>follow-up</i> aos 4 meses
Smigielski et al, 2019 (46)	PSI (315µg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=39	Alterações de consciência na 5D-ASC; Aumento da intensidade do estado de <i>mindfulness</i> na TMS; Aumento da profundidade de meditação no MEDEQ; Aumento do traço <i>mindfulness</i> no FMI; Alterações da percepção do comportamento e atitude na LCI-R
Kometer et al 2013 (72)	PSI (215µg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=17	Alterações de consciência na 5D-ASC; Alterações na modulação da atividade do córtex visual, demonstradas no EEG pela diminuição da amplitude dos potenciais evocados N170, consistente com as alucinações visuais, e pela diminuição da potência das ondas α , resultantes no aumento da excitabilidade neuronal na ausência de estímulos externos
Bernasconi et al 2014 (69)	PSI (170µg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=30	Alterações de consciência na 5D-ASC; No EEG, resposta neurofisiológica diminuída perante rostos neutros e emocionais
Preller et al 2016 (70)	PSI (0,125mg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=21	Alterações de consciência na 5D-ASC; Elevação modesta mas significativa da PA; Diminuição do sentimento de exclusão social, conjunta com resposta neuronal diminuída no CCA dorsal e no giro frontal medial, presentes no fMRI
Carhart-Harris et al, 2012 (59)	PSI (2mg), i.v. Não randomizado, ocultação simples Controlado por placebo n=15	Diminuição do fluxo cerebral e BOLD em múltiplas áreas corticais e subcorticais, máximos no tálamo, CCA, CCP e CPFm; Diminuição da conectividade entre CPFm e CCP; Diminuição do CBF em áreas associativas, como o CPF e CCP, e áreas conectoras importantes, como o tálamo, CCP, CCA e CPFm; Correlação positiva entre a intensidade dos efeitos subjetivos e a diminuição do CBF;

Carhart-Harris et al, 2012 (51)	<p>PSI (2mg), i.v</p> <p>Randomizado, ocultação simples</p> <p>Controlado por placebo</p> <p>n=10</p>	<p>Recoleção de memórias caracterizadas de forma mais vívida, visual e emocional; Ativação superior do córtex auditivo bilateral, córtex somatosensorial, córtex parietal superior, áreas associativas visuais esquerddas e pólo occipital; Grau de nitidez das memórias correlacionado positivamente com o grau de bem-estar relatado no <i>follow-up</i></p>
Petri et al, 2014 (75)	<p>PSI (2mg), i.v</p> <p>Não randomizado, ocultação simples</p> <p>Controlado por placebo</p> <p>n=15</p>	<p>Redução da estabilidade do padrão funcional cerebral, através da criação de várias estruturas conetivas de baixa estabilidade, transitórias ou persistentes, que sugerem um aumento da integração entre áreas corticais</p>
Roseman et al, 2014 (66)	<p>PSI (2mg), i.v</p> <p>Não randomizado, ocultação simples</p> <p>Controlado por placebo</p> <p>n=15</p>	<p>Alterações na conetividade funcional em repouso entre redes neuronais, geralmente na direção do aumento da conetividade entre RSNs; Diminuição do emparelhamento entre redes visuais e sensório-motoras</p>
Tagliazucchi et al, 2014 (67)	<p>PSI (2mg), i.v</p> <p>Não randomizado, ocultação simples</p> <p>Controlado por placebo</p> <p>n=15</p>	<p>Aumento no variância do sinal BOLD no CCA e hipocampo; Aumento da comunicação interhemisférica na rede CCA/hipocampo</p>
Lebedev et al, 2015 (63)	<p>PSI (2mg), i.v</p> <p>Não randomizado, ocultação simples</p> <p>Controlado por placebo</p> <p>n=15</p>	<p>Efeitos subjetivos demonstraram associação com conetividade funcional diminuída no LTM e o neocórtex e com uma diminuição da integridade da rede da saliência e da comunicação inter-hemisférica em fMRI</p>
Kraehenmann et al, 2015 (54)	<p>PSI (0,16mg/Kg), p.o.</p> <p>Randomizado, dupla ocultação</p> <p>Controlado por placebo</p> <p>n=25</p>	<p>Alterações de consciência no 5D-ASC; Aumento do afeto positivo na PANAS, sem aumento de ansiedade no STAI; Atenuação da atividade da amígdala a imagens neutras e negativas em fMRI, associadas com aumento do afeto positivo</p>
Kraehenmann et al, 2015 (68)	<p>PSI (0,16mg/Kg), p.o.</p> <p>Randomizado, dupla ocultação</p> <p>Controlado por placebo</p> <p>n=25</p>	<p>Diminuição da modulação exercida pela amígdala no córtex visual primário, perante estímulos ameaçadores, em fMRI</p>

Mason et al, 2011 (57)	PSI (0,17mg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=60	Alterações de consciência na 5D-ASC e no EDI; Elevação do glutamato no CPFm e diminuição do glutamato no hipocampo em MRS; Aumento da conectividade funcional entre redes neuronais em fMRI
Kometer et al, 2012 (53)	PSI (215µg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=17	Efeitos subjetivos na PANAS, com aumento do afeto positivo; Alterações de consciência na 5D-ASC, reduzidas pela cetanserina; Aumento do tempo de reação para palavras negativas e neutras; Diminuição da amplitude N2 e P300 no EEG, em resposta a GO/NO-GO
Kometer et al, 2015 (71)	PSI (170µ/Kg ou 215µg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=50	Alterações de consciência na 5D-ASC; Diminuição das oscilações nas bandas de frequência <20Hz no EEG, numa rede neuronal composta por CCA, CCP e parahipocampo; Sincronização de fase tardia das ondas delta no córtex retrosplenial, parahipocampo e área orbitofrontal lateral, correlacionadas com as alterações de consciência;
Lewis et al, 2017 (60)	PSI em baixa dose (0,16mg/Kg) ou alta dose (0,25mg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=58	Alterações de consciência na 5D-ASC; Aumento do rCBF no córtex frontal e temporal direitos e insula anterior; Diminuição do rCBF no córtex parietal esquerdo, occipital, amígdala, globo pálido, insula e tálamo; Diminuição do gCBF;
Preller et al, 2020 (64)	PSI (0,2mg/Kg), p.o. Randomizado, dupla ocultação Controlado por placebo n=23	Alterações de consciência no 5D-ASC; Diminuição da conectividade funcional em áreas de associação, como o CPF, insula e cíngulo; Aumento da conectividade funcional em áreas sensoriais, particularmente o córtex occipital; Alterações na fMRI associadas com o padrão de expressão espacial dos recetores 5-HT2A e 5-HT1A
Barrett et al, 2020 (65)	PSI em dose alta (25mg/70Kg), p.o. Randomizado, ocultação simples Controlado por placebo n=15	Efeitos subjetivos no MEQ; Diminuição da amplitude das flutuações de baixa frequência e da variância do sinal BOLD no claustró; Alterações da conectividade do claustró com DMN e FPTC, redes neuronais que suportam processos perceptuais e cognitivos;

PSI: Psilocibina; 5D-ASC: *5 Dimension Altered States of Consciousness Rating Scale*; AMRS: *Adjective Mood Rating Scale*; FAIR: *Frankfurt Attention Inventory*; ECG: Eletrocardiografia; TSH: Hormona Estimulante da

Tiróide; ACTH: Hormona Adrenocorticotrófica; AST: Aspartato Aminotransferase; GGT: Gama Glutamil Transferase; COVAT: *Covert Orienting of Attention Task*; SSP: *Spacial Span*; APZ: *Abnormal Mental States Questionnaire*; LSD: Dietilamida do Ácido Lisérgico; ARCI: *Addiction Research Center Inventory*; EPI: *Ego Pathology Inventory*; AMDP: *Association for Methodology and Documentation in Psychiatry*; PA: Pressão Arterial; FC: Frequência Cardíaca; HRS: *Hallucinogen Rating Scale*; MS: *Mysticism Scale*; SCQ: *States of Consciousness Questionnaire*; PEQ: *Persisting Effects Questionnaire*; LD/SS: *Low Dosage/Standard Spiritual*; HD/SS: *High Dosage/Standard Spiritual*; HD/HS: *High Dosage/High Spiritual*; MEQ: *Mystical Experience Questionnaire*; NEO PI-R: *Revised NEO Personality Inventory* ; PANAS: *Positive and Negative Affect Schedule*; MET: *Multifaceted Empathy Test*; MDT: *Moral Dillema Task*; CPFm: *Córtex Pré-Frontal Medial*; CCA: *Córtex Cingulado Anterior*; DMN: *Default Mode Network*; fMRI: *Functional Magnetic Resonance Imaging*; TMS: *Toronto Mindfulness Scale* ; MEDEQ: *Meditation Depth Questionnaire*; FMI: *Fribourg Mindfulness Inventory*; LCI-R: *Life Changes Inventory, Revised*; EEG: *Eletroencefalografia*; BOLD: *Blood Oxygen Level Dependent Imaging*; CCP: *Córtex Cingulado Posterior*; CBF: *Cerebral Blood Flow*; RSNs: *Resting State Networks*; LTM: *Lobo Temporal Medial*; STAI: *State-Trait Anxiety Inventory*; EDI: *Ego Dissolution Inventory*; MRS: *Magnetic Resonance Spectroscopy*; rCBF: *Relative Cerebral Blood Flow*; gCBF: *Global Cerebral Blood Flow*; 5-HT: *Serotonina*; FPTC: *Fronto-Parietal Task Control Network*;

6. Efeitos Terapêuticos

Historicamente, a investigação médica no área da psiquiatria relativa aos psicadélicos serotoninérgicos iniciou-se em finais do século XIX, época em que foi publicado um estudo de caso sobre mescalina.(76) Posteriormente, estes compostos foram estudados no âmbito das perturbações psicóticas, perturbações neuróticas e no alcoolismo.(76) Contudo, os ensaios clínicos deste período continham diversos problemas nas metodologias, como a ausência de grupos de controlo e análise estatística, inconsistência na definição e aplicação do tratamento, falhas na validação dos resultados ou carência de relatos dos efeitos adversos.(76)

Os psicadélicos serotoninérgicos começaram a ser sugeridos no final dos anos 50 como possível terapêutica no alívio do sofrimento emocional em fim de vida.(77) Valentina Wasson, micologista e pediatra, em colaboração com o seu marido e etnomicologista Gordon Wasson, foram os responsáveis por introduzir a psilocibina na cultura e medicina ocidental, prevendo que no futuro esta poderia ser usada como um medicamento para tratar uma variedade de doenças, entre as quais patologias psiquiátricas associadas a doenças terminais.(77) Até à promulgação da Lei Federal de Controlo de Substâncias de 1970, apenas o LSD foi estudado com este propósito através de ensaios clínicos abertos, tendo sido avaliadas as suas propriedades analgésicas e psiquiátricas.(77) A investigação resumiu no século XXI, com a realização de ensaios clínicos de fase II que procuraram verificar a aplicabilidade do LSD (78) e da psilocibina (79–83) como tratamento em psiquiatria.

Relativamente à psilocibina, o primeiro ensaio clínico randomizado foi efetuado por Grob et al(80), em que se procurou atestar a segurança e eficácia da psilocibina em doentes com uma perturbação de ansiedade, de acordo com o DSM-IV, derivada de doença oncológica em estadio avançado. Observou-se uma redução significativa na ansiedade ao 1º e 3º mês após o tratamento, e uma melhoria significativa no humor aos 6 meses.

Ross et al(79) realizaram um ensaio clínico randomizado em doentes com diagnóstico oncológico em estadio avançado e diagnóstico concomitante de perturbação do foro psiquiátrico relacionado com o cancro, nomeadamente perturbação de adaptação ou perturbação de ansiedade generalizada, de acordo com o DSM-IV. O estudo demonstrou que uma dose única e moderada de psilocibina, conjugada com sessões de psicoterapia, desencadeou efeitos rápidos e sustentados na redução dos sintomas de ansiedade e depressão.(79) Os benefícios clínicos foram imediatos, substanciais e persistentes, visto que a taxa de resposta ansiolítica e anti-depressiva rondou os 60-80%, no *follow-up* efetuado

aos 6,5 meses.(79) Constatou-se também uma diminuição da desmoralização e desespero relacionados com a doença oncológica, assim como um incremento no bem-estar espiritual e qualidade de vida a partir da 2ª semana após o tratamento, mantendo-se até ao *follow-up* efetuado aos 6,5 meses.(79) Houve uma melhoria significativa das atitudes e adaptação perante a morte, assim como efeitos positivos persistentes nas atitudes perante a vida e o eu, alterações do humor e efeitos a nível social e comportamental.(79) Os resultados positivos obtidos nos sintomas de ansiedade e depressão correlacionaram-se com as experiências místicas induzidas pela psilocibina.(79)

Agin-Liebes et al(84), numa análise *follow-up* do ensaio clínico de Ross et al, revelaram que os sintomas de ansiedade e depressão derivados da doença oncológica mantinham-se reduzidos aos 3,2 e 4,5 anos após o último estudo. A desesperança, desmoralização e ansiedade perante a morte permaneciam diminuídas, objetivando-se igualmente uma preservação do bem-estar espiritual e das mudanças positivas do humor e comportamento.(84)

No ensaio clínico randomizado feito por Griffiths(81), com doentes com doença oncológica em estadio avançado e uma perturbação de ansiedade, perturbação depressiva, ou ambas, de acordo com o DSM-IV, verificaram-se efeitos significativos nos sintomas de depressão e ansiedade, sustentados aos 6 meses. Uma dose única e elevada de psilocibina causou efeitos significativos nas atitudes perante a vida e o eu, alterações positivas do humor e efeitos positivos a nível social, comportamental e espiritual, que se mantiveram no *follow-up* realizado aos 6 meses.(81) Novamente, foi constatada uma associação entre a experiência mística desencadeada pela psilocibina e os efeitos terapêuticos.(81)

Em 2020, Davis et al(83) investigaram os efeitos da psicoterapia facilitada com psilocibina na perturbação depressiva major. Observou-se uma redução nos sintomas depressivos no grupo com tratamento imediato com psilocibina, com mais de 65% dos participantes apresentando resposta significativa e mais de 50% dos participantes evidenciando remissão dos sintomas.(83) Constatou-se melhoria significativa em sintomas de ansiedade e uma redução na ideação suicida.(83)

Mais recentemente, Carhart-Harris et al(82) investigaram igualmente as propriedades da psilocibina na perturbação depressiva major moderada a severa, em comparação com o escitalopram, terapêutica atualmente utilizada nesse âmbito. Apesar de haver uma redução ligeiramente superior nos sintomas depressivos no grupo da psilocibina, a diferença não foi estatisticamente significativa.(82) Algumas variáveis secundárias relacionadas com

sintomas de depressão e ansiedade apresentaram resultados favoráveis à psilocibina, contudo a análise estatística não foi corrigida para permitir a comparação dos resultados, o que limita as conclusões.(82)

Os estudos enunciados previamente apresentam resultados promissores, no entanto também exibem limitações consideráveis.

O estudo realizado por Grob et al(80) apresenta uma amostra reduzida e não possuía um grupo de controlo.

Ross et al(79) analisaram uma amostra pequena, com pouca representatividade, sendo que o desenho *crossover* do estudo limitou a interpretação dos benefícios clínicos após o *crossover*, e o uso de uma substância inativa como placebo limita o nível de ocultação do grupo de controlo. Este estudo averiguou o efeito da psilocibina em conjunção com psicoterapia, pelo que não é claro se os benefícios persistentes a nível clínico foram somente devido à psilocibina ou a algum efeito sinérgico.(79) O *follow-up*, para além de conter as mesmas limitações do estudo inicial, foi elaborado alguns anos depois, portanto as reduções da sintomatologia depressiva e ansiosa observadas podem derivar da melhoria do curso clínico da doença oncológica de base, da sua remissão ou de outras abordagens de psicoterapia a que os doentes tenham recorrido.(84) O estudo realizado por Griffiths et al(81) continha uma amostra relativamente pequena e pouco representativa, predominantemente caucasiana e com elevada formação académica. Consistiu igualmente num estudo *crossover*, o que estreitou a apreciação dos resultados.(81) Davis et al(83) também analisaram uma amostra pequena e não representativa, com uma análise *follow-up* breve. Quanto ao ensaio clínico de Carhart-Harris et al(82), para além de também conter uma amostra pequena, apresentou uma janela temporal curta de apenas 6 semanas, que limita a ação terapêutica do escitalopram e, por conseguinte, as conclusões do estudo. Este estudo possui viés de seleção, devido à auto-referenciação dos participantes.(82) Em média, os participantes apresentavam sintomatologia depressiva moderada, o que limita a extrapolação dos resultados para perturbação depressiva major severa ou resistente ao tratamento.(82)

Os ensaios clínicos realizados demonstraram ser, na generalidade, seguros. Foram elaborados num contexto psicoterapêutico, com uma metodologia rigorosa e supervisionados. As conclusões dos estudos são promissoras a nível terapêutico. A psilocibina demonstra uma ação antidepressiva e ansiolítica em contexto de perturbação depressiva e perturbação da ansiedade derivadas de doença terminal, assim como na

perturbação depressiva major, no entanto a quantidade de evidência ainda é escassa. Para além destes estudos randomizados, desde o início do século existem outros que se debruçaram sobre o potencial terapêutico da psilocibina na psiquiatria e neurologia, designadamente na perturbação do uso de álcool,(85) perturbação depressiva major resistente ao tratamento,(86,87) perturbação obsessivo-compulsiva,(88) perturbação do uso de tabaco,(89) e nas cefaleias em salvas.(90,91) É pertinente uma continuidade na investigação clínica da psilocibina, de forma a averiguar se os resultados promissores podem ser transportados para um contexto de prática clínica.

Tabela 2. Resumo da evidência dos ensaios clínicos randomizados sobre o potencial terapêutico da psilocibina.

Referências	Desenho do estudo	Resultados
Grob et al, 2011 (80)	<p>PSI (0,2mg/Kg), p.o.</p> <p>Randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo</p> <p>Doença oncológica em estadio avançado + perturbação de ansiedade</p> <p>n=12</p>	<p>Alterações de consciência na 5D-ASC; Elevação ligeira da FC e PA; Redução dos sintomas depressivos no BDI no follow-up aos 6 meses; Redução dos sintomas de ansiedade no STAI no 1º e 3º mês após PSI</p>
<p>Ross et al, 2016 (79)</p> <p>+</p> <p>Agin-Liebes et al, 2020 (84)</p>	<p>PSI (0,3mg/Kg), p.o.</p> <p>Randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo, <i>crossover</i></p> <p>Doença oncológica em estadio avançado + perturbação de adaptação ou PAG</p> <p>n=29</p> <p><i>Follow-up</i> em 2020, n=15</p>	<p>Elevação moderada transitória da PA e FC; Redução imediata e persistente, até 7 semanas após PSI, dos sintomas de ansiedade e depressão na HADS, BDI e STAI; Taxa de resposta ansiolítica e antidepressiva de 60-80% no <i>follow-up</i> aos 6,5 meses; Melhoria das atitudes e adaptação perante a morte no follow-up aos 6,5 meses, de acordo com a DTS; Níveis de experiência mística reportados no MEQ30 demonstraram correlação até às 6 semanas com resultados das escalas de depressão e ansiedade HADS, BDI e STAI; Redução da desmoralização e desespero na DEM e HAI; Efeitos subjetivos persistentes no PEQ; Efeitos adversos: cefaleias (28%), náusea (14%), ansiedade transitória (17%) e sintomas psicóticos transitórios (7%);</p> <p>Reduções nos sintomas depressivos na HADS e STAI, mantidas no <i>follow up</i> aos 3,2 e 4,5 anos; Redução da desesperança, desespero e desmoralização na DEM e HAI, mantidas no <i>follow-up</i> aos 3,2 e 4,5 anos; Melhorias no bem-estar espiritual no FACIT-Sp, mantidas no <i>follow-up</i> aos 4,5 anos;</p>
Griffiths et al, 2016 (81)	<p>PSI (22 ou 30mg/Kg), p.o.</p> <p>Randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo, <i>crossover</i></p> <p>Doença oncológica em estadio avançado + transtorno de ansiedade/transtorno depressivo</p> <p>n=51</p>	<p>Elevação moderada transitória da PA e FC; Alterações de consciência na HRS e 5D-ASC; Níveis de experiência mística reportados no MEQ30 e MS; Redução dos sintomas depressivos pós-sessão e no <i>follow-up</i> aos 6 meses no GRID-HAMD, BDI e HADS; Redução dos sintomas de ansiedade pós-sessão e no <i>follow-up</i> aos 6 meses no HAMD e STAI; Efeitos positivos no humor na POMS e BSI; Efeitos positivos na qualidade de vida no MQOL; Melhoria nas atitudes perante a doença e perante a morte no LOT-R, LAP-R e DTS; Efeitos subjetivos persistentes no PEQ; Efeitos positivos no bem-estar espiritual na FACIT-Sp e FMS</p>

Davis et al, 2020 (83)	<p>PSI (20mg/70Kg + 30mg/70Kg), p.o.</p> <p>Randomizado, dupla ocultação, grupo de controlo lista de espera</p> <p>Perturbação depressiva major</p> <p>n=24</p>	<p>Redução nos sintomas depressivos na GRID-HAMD na 1^a e 4^a semana após a sessão do grupo com tratamento imediato; Redução significativa nos sintomas de depressão e ansiedade no QIDS-SR, BDI, PHQ-9, HAM-A e STAI; Redução da ideação suicida na CSSRS;</p> <p>Cefaleia transitória leve a moderada em 33% das sessões</p>
Carhart-Harris et al 2021 (82)	<p>PSI (2 doses de 25mg) intervaladas 3 semanas + 6 semanas placebo vs PSI (2 doses de 1 mg) intervaladas 3 semanas + 6 semanas escitalopram (3 semanas 10mg + 3 semanas 20mg)</p> <p>Randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo</p> <p>Perturbação depressiva major</p> <p>n=59</p>	<p>Sem diferença significativa nos sintomas depressivos entre grupos no QIDS-SR; Variáveis secundárias, como BDI, HAMD ou MADRS, com resultados favoráveis à PSI, no entanto os intervalos de confiança não foram ajustados entre os grupos para permitirem comparações múltiplas.</p> <p>Percentagem de efeitos adversos similar entre grupos</p>

PSI: Psilocibina; 5D-ASC: *5 Dimension Altered States of Consciousness*; FC: Frequência Cardíaca; PA: Pressão Arterial; BDI: *Beck Depression Inventory*; STAI: *State-Trait Anxiety Inventory*; PAG: Perturbação de Ansiedade Generalizada; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; DTS: *Death Transcendence Scale*; MEQ30: *Mystical Experience Questionnaire*; DEM: *Demoralization Scale*; HAI: *Hopelessness Assessment and Illness*; PEQ: *Persisting Effects Questionnaire*; HRS: *Hallucinogen Rating Scale*; MS: *Mysticism Scale*; GRID-HAMD: *GRID Hamilton Rating Scale for Depression*; POMS: *Profile of Mood States*; BSI: *Brief Symptom Inventory*; MQOL: *McGill Quality of Life Questionnaire*; LOT-R: *Revised Life Orientation Test*; LAP-R: *Revised Life Attitude Profile*; FACIT-Sp: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Spiritual Well-Being*; FMS: *Faith Maturity Scale*; QIDS-SR: *Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report*; PHQ-9: *Patient Health Questionnaire-9*; HAM-A: *Hamilton Anxiety Rating Scale*; CSSRS: *Columbia Suicide Severity Rating Scale*; HAM-D: *Hamilton Depression Rating Scale*; MADRS: *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*;

7. Segurança e Tolerabilidade

A psilocibina apresenta uma toxicidade reduzida, não havendo evidência de toxicidade a nível orgânico ou fisiológico.(43,92) A psilocibina, como outras triptaminas, tem uma probabilidade muito baixa de induzir alterações potencialmente fatais a nível da função cardiovascular, renal ou hepática.(16) Não manifesta neurotoxicidade e não existem dados que comprovem dano cromossômico, carcinogénico, mutagénico ou teratogénico.(10,93)

Foram descritas mortes associadas à ingestão, porém não existe ligação direta à sua toxicidade, pois as mortes decorreram de comportamentos perniciosos resultantes dos efeitos psicadélicos, evitáveis num contexto controlado.(10,92) Não existe evidência de potencial de abuso ou dependência, visto que a psilocibina não afeta diretamente a via dopaminérgica mesolímbica, não ativando o sistema de recompensa.(10,26) A psilocibina também não possui risco de sobredosagem.(93)

Os efeitos adversos agudos exibidos pela psilocibina em contexto controlado são variados: cefaleias, náuseas e vômitos, ansiedade ou sintomas do tipo psicótico transitórios.(79–84,92,93) Podem ocorrer fenómenos de desrealização e despersonalização.(44,47,92) Ocorrem também elevações fugazes da pressão arterial e frequência cardíaca, sem sucederem eventos cardiovasculares graves.(9,10,79–84) A sintomatologia é geralmente breve e não costuma ser necessária intervenção farmacológica ou hospitalização psiquiátrica.(79–84) Em contexto não controlado, os efeitos negativos mais comuns são as “*bad trips*”, experiências prolongadas desagradáveis caracterizadas por ansiedade, medo/pânico, disforia e ideação paranóide, que ocorrem geralmente em indivíduos inexperientes e em contexto recreativo.(92,93)

A longo prazo, estão descritos na literatura efeitos adversos associados à psilocibina e aos psicadélicos clássicos. Constam relatos de casos de psicose prolongada, e apesar de ser difícil determinar a causalidade, estes parecem ter ocorrido em pessoas com doença mental em fase pré-mórbida ou com personalidade predisposta.(10,92,93) Estes casos são extremamente raros em estudos controlados, com uma seleção criteriosa dos participantes.(93) São relatados na literatura distúrbios da percepção, nomeadamente o HPPD, conhecido vulgarmente por “*flashback*”.(93) De acordo com o DSM-V, consiste na recorrência de efeitos psicoativos, nomeadamente alterações da percepção (alucinações geométricas, falsa percepção de movimento no campo visual periférico, rastros de imagens de objetos em movimento, macro e micropsia) após os efeitos agudos dos psicadélicos terem subsido.(3,93) Esta sintomatologia causa sofrimento clinicamente significativo ou

prejudica o funcionamento em áreas importantes da vida da pessoa, não sendo atribuível a outra condição médica ou psiquiátrica.(3,93) A HPPD está associada à utilização recreativa frequente e prolongada de psicadélicos, principalmente de LSD, no entanto a incidência é desconhecida, estimando-se ser muito rara.(3,93)

Alguns estudos observacionais retrospectivos analisaram a relação entre o uso vitalício recreativo de psicadélicos e saúde mental, não demonstrando associação significativa com aumento de efeitos negativos ou aumento de probabilidade de depressão, ansiedade ou ideação suicida.(94,95) Em contrapartida, o uso de psicadélicos esteve associado a diminuição de internamentos psiquiátricos e abstinência de consumo de substâncias e promoção de comportamento social numa população com antecedentes criminais, em liberdade condicional.(95,96) Apesar dos estudos enunciados previamente não analisarem somente a psilocibina, esta é um dos psicadélicos mais frequente utilizados, sendo estes resultados, apesar das limitações, auspiciosos.

Uma análise dos fatores preditivos da resposta à psilocibina em contexto clínico, realizada por Studerus et al(97), revelou que a dose é o fator mais influente. Uma classificação elevada no traço de personalidade absorção, assim como um estado de humor estável nas semanas anteriores à toma de psilocibina, constituem fatores associados a experiências positivas.(97) Por outro lado, uma idade jovem ou um setting envolvendo PET estão associados a experiências desagradáveis, enquanto o gênero não parece ter influência.(97)

Relativamente à psilocibina e aos psicadélicos, e ao seu perfil de segurança e tolerabilidade, não só é importante conhecer os efeitos, mas também definir um contexto adequado para as sessões de administração, considerando a relevância que o *set* e *setting* têm na experiência.

Na seleção dos participantes, é importante definir cautelosamente critérios de exclusão. Indivíduos com antecedentes pessoais de hipertensão arterial ou perturbações do foro psiquiátrico como esquizofrenia, perturbações psicóticas ou doença bipolar não devem pertencer à amostra estudada.(10) Antecedentes familiares como parentes em primeiro ou segundo grau com as patologias psiquiátricas anteriormente referidas, constituem igualmente critério de exclusão.(10) Fármacos como antidepressivos tricíclicos, lítio, SSRIs, SNRIs ou haloperidol, podem potenciar os efeitos alucinogénicos dos psicadélicos, pelo que indivíduos medicados com os mesmos têm que ser excluídos.(10) Os IMAOs diminuem a sensibilidade aos psicadélicos, podendo despoletar síndrome serotoninérgica.(10) Deve também questionar-se à pessoa o uso de suplementos dietéticos, como 5-HT ou hipericão,

pois podem alterar a função serotoninérgica.(10) Alguns investigadores têm excluído dos estudos indivíduos com personalidade rígida e labilidade emocional, de acordo com escalas de avaliação, pois estes traços associam-se a experiências negativas.(10) Participantes do sexo feminino grávidas, em amamentação ou que corram risco de engravidar por não fazer contraceção adequada são também excluídas.(76,83)

Os monitores, responsáveis por acompanhar os participantes nas sessões, devem conhecer os potenciais efeitos dos psicadélicos.(10) É importante possuírem sensibilidade clínica, capacidades comunicativas e empáticas, características que podem contribuir para um ambiente seguro.(10) Tratar os participantes eticamente é ainda mais imperativo do que o habitual, dada a natureza da experiência psicadélica.(10)

O local onde se realiza a sessão deve possuir um ambiente esteticamente agradável, relaxante e seguro, sem objetos potencialmente perigosos.(10) Medicação para o tratamento de hipertensão ou para uma crise de ansiedade, devem estar disponíveis, assim como a equipa responsável pelo estudo deve conceber estratégias para lidar com cenários não rotineiros.(10)

A preparação do voluntário deve ser realizada adequadamente, informando-o acerca do estatuto experimental da substância e das características da experiência psicadélica: duração, toxicidade e risco muito baixo de efeitos adversos a curto, médio e longo prazo.(10) Devem ser elaboradas sessões de preparação, onde se procura estabelecer uma relação de confiança e se explica a logística do estudo.(10) Esta informação pode comprometer parcialmente a ocultação, todavia a saúde e segurança do participante é primordial.(10) Portanto, é necessário equilibrar os requisitos éticos da preparação da sessão com a preocupação científica de não prejudicar a validade do estudo.(10)

No seguimento, o participante deve ser acompanhado em várias sessões, com os mesmos monitores, devendo ser efetuado um *follow-up* para investigar a manutenção dos efeitos da sessão e descartar potenciais distúrbios da percepção ou outros *outcomes* negativos.(10)

Juntamente com o conhecimento acerca dos psicadélicos, a definição de guias orientativas para a pesquisa científica e a sua constante atualização de acordo com a última evidência disponível são de extremo valor, de forma a permitir uma proteção adequada dos participantes e salvaguardar o futuro da investigação médica neste ramo.

8. Conclusão

O consumo de psilocibina é um hábito ancestral de tribos indígenas em vários continentes, realizado em contexto religioso e terapêutico. O conhecimento acerca destes costumes apenas foi disseminado globalmente em meados do século XX, rapidamente se instalando um entusiasmo em redor do potencial desta substância para expandir a consciência humana, clarificar a arquitetura do cérebro e tratar patologias psiquiátricas. Todavia, o uso recreativo juntamente com o movimento de contracultura dos anos 60 despoletou uma estigmatização social e política, que resultou na classificação da psilocibina como substância ilícita. Seguiu-se um interregno investigacional nas décadas seguintes, interrompido por um interesse renovado no final do século XX em rever o potencial desta molécula.

Atualmente, a evidência científica apresenta dados promissores. A psilocibina, através do seu agonismo parcial dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A}, modulando a atividade serotoninérgica e glutamatérgica, induz mudanças no estado de humor e alterações profundas da consciência, designadas pelos indivíduos e investigadores como experiências místicas. Estas experiências místicas estão associadas com um estado de “dissolução do ego”, que se correlaciona a nível imagiológico com uma diminuição da conectividade funcional entre o CPF, CCA e CCP, regiões que compõem a DMN, rede de repouso que aparenta estar relacionada com a consciência e sobre a qual se levanta a hipótese de envolvimento com patologias do foro psiquiátrico e neurológico. A psilocibina também influencia a atividade e integridade de outras redes neuronais de repouso, como a *salience network*, a FPTC ou DAN, aparentando estar associada à modulação de funções cognitivas superiores. Os efeitos no sistema límbico também são evidentes, sugerindo um provável efeito no processamento emocional.

Os ensaios clínicos randomizados realizados revelam resultados positivos, apontando para um possível efeito terapêutico da psilocibina na perturbação depressiva major e em perturbação depressiva ou perturbação da ansiedade em contexto de doenças terminais. Este efeito é conseguido apenas com uma ou poucas administrações e demonstra ser persistente no tempo, diferindo dos fármacos atualmente usado no tratamento destas patologias, que necessitam de toma diária e apenas surtem efeitos depois de várias semanas.

Outros ensaios clínicos abertos também apontam uma possibilidade de atuação noutras patologias, como a perturbação obsessivo-compulsiva ou perturbação do uso de substâncias. Dado todas as doenças psiquiátricas anteriormente mencionadas possuírem um mecanismo de ruminação excessivo, especula-se que a psilocibina, através da sua ação

ao desorganizar a atividade de circuitos neuronais que codificam o pensamento e comportamento repetitivo, possa surtir um efeito terapêutico nas mesmas.(98)

Apesar da concepção da psilocibina como uma substância tóxica, provavelmente devido ao contexto ilícito, associado ao estigma social e aos relatos de eventos adversos provenientes do seu uso recreativo, a evidência científica indica que a psilocibina possui um bom perfil de segurança e tolerabilidade. Em contexto de ensaio clínico randomizado, num ambiente controlado e com supervisão médica, com critérios de exclusão rigorosos e sistemáticos, a psilocibina desencadeia poucos efeitos adversos, sendo estes transitórios. Não existe evidência da psilocibina poder causar adição ou dependência.

Somando ao potencial valor terapêutico, a psilocibina possui relevância do ponto de vista investigacional, podendo ser utilizada como instrumento para aprofundar o conhecimento da neurobiologia e da consciência humana. A experiência mística e o estado de consciência desencadeado pela psilocibina e pelos restantes psicadélicos são de natureza invulgar, assim como as perturbações provocadas na integridade de várias regiões cerebrais e redes neuronais funcionais, pelo que a administração de psilocibina, aliada às técnicas de imagiologia disponíveis, pode ajudar a compreender os mecanismos subjacentes ao funcionamento da mente.

Apesar do potencial inegável e de existir atualmente uma quantidade crescente de estudos sobre a psilocibina e os psicadélicos, estes apresentam visíveis limitações metodológicas. É fundamental a realização de um maior número de ensaios clínicos randomizados, de forma a atestar o potencial da psilocibina e confirmar se esta pode efetivamente ter lugar como terapêutica em patologias psiquiátricas.

9. Perspetivas Futuras

Recentemente, a psilocibina tem suscitado um interesse crescente por parte da comunidade médico-científica. Esse entusiasmo justificou-se pela evidência, ainda que imprecisa, produzida pela investigação realizada entre 1960 e 1970 no âmbito da psiquiatria, juntamente com o aumento da incidência de perturbações psiquiátricas resistentes ao tratamento, fruto da eficácia limitada das abordagens terapêuticas vigentes.

Os estudos realizados recentemente, apesar de apresentarem resultados terapêuticos auspiciosos, exibem metodologias com algumas limitações, passíveis de serem aperfeiçoadas. Denota-se uma necessidade de realizar mais ensaios clínicos randomizados de fase II e III, com amostras maiores e com maior representatividade, se possível em múltiplos locais, de modo a que os resultados possam ser mais conclusivos. É fundamental a realização de mais estudos comparativos para analisar a eficácia da psilocibina em relação aos fármacos atualmente utilizados.

Há literatura insuficiente sobre a farmacologia, o potencial de abuso e os efeitos secundários provocados pela psilocibina. É essencial a realização de mais estudos de farmacocinética e farmacodinâmica para explorar a existência de metabolitos adicionais da psilocibina, e investigar os recetores e alvos biológicos em que a molécula atua, quer a nível orgânico, central ou periférico.(22) É igualmente necessário caracterizar melhor o seu perfil de abuso e dependência.

Existe apenas um estudo que procurou aferir quais os fatores preditivos da resposta à psilocibina, realizado em pessoas saudáveis.(97) Pode ser útil elaborar estudos de identificação de marcadores biológicos e genéticos, bem como de fatores preditivos psicológicos e neurobiológicos que possam ajudar no reconhecimento de pessoas ou doentes em maior risco de desenvolver experiências positivas ou negativas, utilizando para esse efeito técnicas de genética e de neuroimagem. Este conhecimento permitirá também o rastreio de indivíduos que podem ou não fazer parte dos ensaios clínicos.

É importante que os ensaios clínicos randomizados sejam mais prolongados e possuam análises *follow-up*, com o objetivo de estudar os resultados terapêuticos e os efeitos adversos a curto e longo prazo, e que sejam usados esquemas de doses diferentes, de forma a perceber qual a dosagem ideal de psilocibina a utilizar.

A ocultação também constitui uma questão complexa nos estudos com psicadélicos, dado que os efeitos subjetivos são frequentemente óbvios para os participantes, o que cria

expetativas e pode enviesar os resultados. Deste modo, a avaliação dos resultados deve ser realizada por profissionais independentes ao estudo, que desconheçam a alocação dos tratamentos, não se focando na natureza e extensão da experiência, mas sim no estado clínico atual dos participantes.(76) De forma a aperfeiçoar a ocultação, devem ser utilizados placebos ativos, que podem ser doses subliminares de psilocibina ou outra substância com efeitos psicoativos idênticos, mas sem efeitos terapêuticos.(76)

A recruta dos participantes dos estudos constitui igualmente um processo intrincado, dado os psicadélicos serem substâncias com um elevado estigma social e as perturbações investigadas afetarem a motivação e adesão dos participantes, o que resulta frequentemente numa auto-seleção com viés subsequente. A criação de bases de dados clínicas, que permitam a escolha de potenciais participantes por parte dos investigadores, pode mitigar este efeito.

Devido a questões éticas, os ensaios clínicos com psilocibina necessitam de incluir um nível modesto de psicoterapia, no entanto o impacto da psicoterapia nos resultados deve ser futuramente individualizado e discernido dos efeitos da psilocibina. É igualmente importante, de um ponto de vista investigacional, providenciar treino qualificado em terapia psicadélica, de modo a que hajam profissionais com experiência nesta área específica que possam auxiliar a pesquisa científica.(98)

Em virtude de se colocar como hipótese de mecanismo terapêutico a experiência mística provocada pela psilocibina, é essencial escrutinar qual o seu papel nos resultados terapêuticos a curto e longo prazo. Existem atualmente análogos psicadélicos não alucinogénicos a serem sintetizados que aparentam ter potencial terapêutico, um achado promissor que desafia a hipótese colocada anteriormente.(99)

Dado que ao longo da última década tem surgido alguma literatura acerca de *microdosing*, sugerindo benefícios a nível de saúde mental e efeitos positivos na personalidade e criatividade, são precisos ensaios clínicos randomizados que procurem investigar qual o efeito da administração regular em subdosagem de psilocibina, e se esta prática pode provocar melhoria clínica de sintomatologia psiquiátrica.(100)

Muitas patologias psiquiátricas manifestam ser refratárias aos tratamentos atuais, necessitando de abordagens terapêuticas mais eficazes, com ação mais rápida e menos efeitos adversos. No final de 2018, a FDA concedeu o estatuto de “*breakthrough therapy*” ao uso de psilocibina para perturbação depressiva resistente ao tratamento, assim como

para perturbação depressiva major.(15) O uso terapêutico da psilocibina, assim como de outros compostos psicadélicos, pode vir a ser considerado um novo paradigma na medicina psiquiátrica. No entanto a evidência ainda é bastante preliminar, sendo necessário assegurar a continuidade da investigação clínica neste ramo, com uma constante atualização das linhas orientativas para uma pesquisa adequada e um contínuo aperfeiçoamento das metodologias aplicadas.

Bibliografia

1. Schultes RE, Hofmann A, Rätsch C. *Plants of the Gods: Their Sacred, Healing and Hallucinogenic Powers*. Rochester: Healing Arts Press; 2001.
2. Mckenna T. *Food of the Gods: The Search for the Original Tree of Knowledge: a Radical History of Plants, Drugs and Human Evolution*. London: Ebury Publishing; 1999.
3. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 68(2):264–355. doi: 10.1124/pr.115.011478.
4. Hofmann A. *LSD - My Problem Child*. New York: McGraw-Hill Book Company; 1980.
5. Pollan M. *How to Change Your Mind: What the New Science of Psychedelics Teaches Us About Consciousness, Dying, Addiction, Depression and Transcendence*. Allen Lane; 2018.
6. Grinspoon L, Bakalar JB. *Psychedelic Drugs Reconsidered*. The Lindesmith Center; 1997.
7. Mendes JF. Nota prévia sobre o emprego do LSD-25 na produção de psicoses experimentais. Em: *Medicina Contemporânea*. Apresentado a: Sociedade Portuguesa de Neurologia e Psiquiatria; 19 Abril 1956; Lisboa, Portugal. P. 565-570.
8. Salgueiro E. *A Psicose Experimental pela Psilocibina: Estudo clínico-laboratorial em voluntários humanos [Tese de Licenciatura]*. Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa; 1964. Available from: <https://pt1lib.org/dl/5092290/96eccd>
9. 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.
10. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol.* 2008 Aug; 22(6); 603-20
11. Hoyer D, Zorrilla EP, Cottone P, Parylak S, Morelli M, Simola N, et al. Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act of 1970. *Encyclopedia of Psychopharmacology* 2010 p. 324–324.
12. Vilela J. Viagem ao princípio da mente. *Expresso* [Internet]. 2020 Mar 14; 24-33; Available from <https://fronteirasxxi.pt/wp-content/uploads/2020/09/202003144e691d.pdf>
13. Stamets P. *Psilocybin Mushrooms of the World: An Identification Guide*. Ten Speed Press; 1996.

14. Pettigrew J. Iconography in Bradshaw rock art: breaking the circularity. *Clin Exp Optom*. 2011 Sep;94(5):403–17. doi: 10.1111/j.1444-0938.2011.00648x
15. Nichols DE. Psilocybin : from ancient magic to modern medicine. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020 Oct; 73(10):679–686. doi: 10.1038/s41429-020-0311-8
16. Araújo AM, Carvalho F, Bastos M de L, Guedes de Pinho P, Carvalho M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Arch Toxicol*. 2015 Aug;89(8):1151–73. doi: 10.1007/s00204-015-1513-x.
17. Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F, Romolo F. Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. *Curr Neuropharmacol*. 2015 Jan;13(1):26–46. doi: 10.2174/1570159X13666141210222409.
18. Geiger HA, Wurst MG, Daniels RN. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. *ACS Chem Neurosci*. 2018 Oct 17;9(10):2438–2447. doi: 10.1021/acscemneuro.8b00186
19. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bär T, Vollenweider FX. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv*. 1997 Jun;72(3):175–84. doi: 10.1016/s0031-6865(97)00014-9.
20. Lindenblatt H, Krämer E, Holzmann-Erens P, Gouzoulis-Mayfrank E, Kovar KA. Quantitation of psilocin in human plasma by high-performance liquid chromatography and electrochemical detection: comparison of liquid - liquid extraction with automated on-line solid-phase extraction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1998 May 29;709(2):255–63. doi: 10.1016/s0378-4347(98)00067-x.
21. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol*. 2002 Oct;7(4):357–64. doi: 10.1080/1355621021000005937.
22. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metab Rev*. 2017 Feb;49(1):84–91. doi: 10.1080/03602532.2016.1278228.
23. Einvindvik K, Rasmussen KE, Sund RB. Handling of psilocybin and psilocin by everted sacs of rat jejunum and colon. *Acta Pharm Nord*. 1989;1(5):295–302.
24. Horita A, Weber LJ. The enzymic dephosphorylation and oxidation of psilocybin and psilocin by mammalian tissue homogenates. *Biochem Pharmacol*. 1961;7:47–54. doi: 10.1016/0006-2952(61)90124-1.
25. Horita A, Weber L. Dephosphorylation of psilocybin in the intact mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1962 Nov;4:730–7. doi:10.1016/0041-008x(62)90102-3
26. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther*. 2004 Feb;101(2):131–81. doi: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.002.

27. Grieshaber AF, Moore KA, Levine B. The detection of psilocin in human urine. *J Forensic Sci.* 2001 May;46(3):627–30.
28. Brown RT, Nicholas CR, Cozzi N V., Gassman MC, Cooper KM, Muller D, et al. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Dec;56(12):1543–54. doi: 10.1007/s40262-017-0540-6.
29. Isbell H, Wolbach AB, Wikler A, Miner EJ. Cross tolerance between LSD and psilocybin. *Psychopharmacologia.* 1961;2:147–59. doi: 10.1007/BF00407974.
30. Abramson HA, Rolo A, Sklarofsky B, Stache J. Production of Cross-Tolerance to Psychosis-Producing Doses of Lysergic Acid Diethylamide and Psilocybin. *J Psychol.* 1960;49(1):151–154. doi: 10.1080/00223980.1960.9916396
31. Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioural effects of hallucinogens. *Neuropharmacology.* 2011 Sep;61(3):364–81. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.017.
32. Rickli A, Moning OD, Hoener MC, Liechti ME. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016 Aug;26(8):1327-37. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.05.001.
33. Mckenna DJ, Repke DB, Lo L, Peroutka SJ. Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. *Neuropharmacology.* 1990 Mar;29(3):193–8. doi: 10.1016/0028-3908(90)90001-8.
34. Winter JC, Rice KC, Amorosi DJ, Rabin RA. Psilocybin-induced stimulus control in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007 Oct;87(4):472–80. doi: 10.1016/j.pbb.2007.06.003.
35. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbæk DS, Kristiansen S, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology.* 2019 Jun;44(7):1328–1334. doi: 10.1038/s41386-019-0324-9.
36. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport.* 1998 Dec 1;9(17):3897–902. doi: 10.1097/00001756-199812010-00024.
37. Vollenweider FX, Vontobel P, Hell D, Leenders KL. 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man - A PET study with [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology.* 1999 May;20(5):424–33. doi: 10.1016/S0893-133X(98)00108-0

38. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002 Apr;71(4):533–54. doi: 10.1016/S0091-3057(01)00746-8.
39. Aghajanian G, Foote W, Sheard M. Action of psychotogenic drugs on single midbrain raphe neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 1970 Feb;171(2):178–87.
40. Blough BE, Landavazo A, Decker AM, Partilla JS, Baumann MH, Rothman RB. Interaction of psychoactive tryptamines with biogenic amine transporters and serotonin receptor subtypes. *Psychopharmacology (Berl).* 2014 Oct;231(21):4135–44. doi: 10.1007/s00213-014-3557-7.
41. Carter OL, Burr DC, Pettigrew JD, Wallis GM, Hasler F, Vollenweider FX. Using psilocybin to investigate the relationship between attention, working memory, and the serotonin 1A and 2A receptors. *J Cogn Neurosci.* 2005 Oct;17(10):1497–508. doi: 10.1162/089892905774597191.
42. Vollenweider FX, Komater M. The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2010 Sep;11(9):642–51. doi: 10.1038/nrn2884
43. Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans : a double-blind, placebo-controlled dose–effect study. *Psychopharmacology (Berl).* 2004 Mar;172(2):145–56. doi: 10.1007/s00213-003-1640-6.
44. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl).* 2006 Aug;187(3):268–83; discussion 284–292. doi: 10.1007/s00213-006.
45. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: Immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl).* 2011 Dec;218(4):649–65. doi: 10.1007/s00213-011-2358-5.
46. Smigielski L, Komater M, Scheidegger M, Krähenmann R, Huber T, Vollenweider FX. Characterization and prediction of acute and sustained response to psychedelic psilocybin in a mindfulness group retreat. *Sci Rep.* 2019 Oct 24;9(1):14914. doi: 10.1038/s41598-019-50612-3.
47. Griffiths RR, Richards WA, Johnson MW. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol.* 2008 Aug;22(6):621–32. doi: 10.1177/0269881108094300.

48. Gouzoulis-Mayfrank E, Thelen B, Maier S, Heekeren K, Kovar K, Sass H, et al. Effects of the hallucinogen psilocybin on covert orienting of visual attention. *Neuropsychobiology*. 2002;45(4):205–12. doi: 10.1159/000063672
49. Vollenweider FX, Csomor PA, Knappe B, Geyer MA, Quednow BB. The effects of the preferential 5-HT_{2A} agonist psilocybin on prepulse inhibition of startle in healthy human volunteers depend on interstimulus interval. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Sep;32(9):1876–87. doi: 10.1038/sj.npp.1301324.
50. Wittmann M, Carter O, Hasler F, Cahn BR, Grimberg U, Spring P, et al. Effects of psilocybin on time perception and temporal control of behaviour in humans. *J Psychopharmacol*. 2007 Jan;21(1):50–64. doi: 10.1177/0269881106065859.
51. Carhart-Harris RL, Leech R, Williams TM, Erritzoe D, Abbasi N, Bargiotas T, et al. Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *Br J Psychiatry*. 2012 Mar;200(3):238–44. doi: 10.1192/bjp.bp.111.103.103309.
52. Spitzer M, Thimm M, Hermle L, Holzmann P, Kovar K, Heirnan H, et al. Increased activation of indirect semantic associations under psilocybin. *Biol Psychiatry*. 1996 Jun;39(12):1055–7. doi: 10.1016/0006-3223(95)00418-1.
53. Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behaviour, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. *Biol Psychiatry*. 2012 Dec 1;72(11):898–906. doi: 10.106/j.biopsych.2012.04.005.
54. Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, et al. Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biol Psychiatry*. 2015 Oct 15;78(8):572–81. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.04.010.
55. Pokorny T, Preller KH, Kometer M, Dziobek I, Vollenweider FX. Effect of Psilocybin on Empathy and Moral Decision-Making. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 Sep 1;20(9):747–757. doi: 10.1093/ijnp/pyx047.
56. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Maguire P, Stadelmann O, Angst J. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 1997 May;16(5):357–72. doi: 10.1016/S0893-133X(96)00246-1.
57. Mason NL, Kuypers KPC, Müller F, Reckweg J. Me, myself, bye : regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Nov;45(12):2003–2011. doi: 10.1038/s41386-020-0718-8.

58. Gouzoulis-Mayfrank E, Schreckenberger M, Sabri O, Arning C, Thelen B, Spitzer M, et al. Neurometabolic effects of psilocybin, 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-methamphetamine in healthy volunteers. A double-blind, placebo-controlled PET study with [¹⁸F]FDG. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(6):565-81. doi: 10.1016/S0893-133X(98)00089-X.
59. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Feb 7;109(6):2138-43. doi: 10.1073/pnas.1119598109.
60. Lewis CR, Preller KH, Kraehenmann R, Michels L, Staempfli P, Vollenweider FX. Two dose investigation of the 5-HT-agonist psilocybin on relative and global cerebral blood flow. *Neuroimage*. 2017 Oct 1;159:70-78. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.020.
61. Carhart-Harris RL, Leech R, Erritzoe D, Williams TM, Stone JM, Evans J, et al. Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophr Bull*. 2013 Nov;39(6):1343-51. doi: 10.1093/schbul/sbs117.
62. Smigielski L, Scheidegger M, Kometer M, Vollenweider FX. Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *Neuroimage*. 2019 Aug 1;196:207-215. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.04.009.
63. Lebedev AV, Lövdén M, Rosenthal G, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Hum Brain Mapp*. 2015 Aug;36(8):3137-53. doi: 10.1002/hbm.228333
64. Preller KH, Duerler P, Burt JB, Ji JL, Adkinson B, Staempfli P, et al. Psilocybin induces time-dependent changes in global functional connectivity. *Biol Psychiatry*. 2020 Jul 15;88(2):197-207. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.12.027.
65. Barrett FS, Krimmel SR, Griffiths RR, Seminowicz DA, Mathur BN. Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention. *Neuroimage*. 2020 Sep;218:116980. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116980.
66. Roseman L, Leech R, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Front Hum Neurosci*. 2014 May 27;8:204. doi: 10.3389/fnhum.2014.00204.
67. Tagliazucchi E, Carhart-Harris R, Leech R, Nutt D, Chialvo DR. Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience. *Hum Brain Mapp*. 2014 Nov;35(11):5442-56. doi: 10.1002/hbm.22562

68. Kraehenmann R, Schmidt A, Friston K, Preller KH, Seifritz E, Vollenweider FX. The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *NeuroImage Clin.* 2015 Aug 22;11:53–60. doi: 10.1016/j.nicl.2015.08.009.
69. Bernasconi F, Schmidt A, Pokorny T, Kometer M, Seifritz E, Vollenweider FX. Spatiotemporal brain dynamics of emotional face processing modulations induced by the serotonin 1A/2A receptor agonist psilocybin. *Cereb Cortex.* 2014 Dec;24(12):3221–31. doi: 10.1093/cercor/bht178.
70. Preller KH, Pokorny T, Hock A, Kraehenmann R, Stämpfli P, Seifritz E, et al. Effects of serotonin 2A/1A receptor stimulation on social exclusion processing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 May 3;113(18):5119–24. doi: 10.1073/pnas.1524187113.
71. Kometer M, Pokorny T, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin-induced spiritual experiences and insightfulness are associated with synchronization of neuronal oscillations. *Psychopharmacology (Berl).* 2015 Oct;232(19):3663–76. doi: 10.1007/s00213-015-4026-7.
72. Kometer M, Schmidt A, Jäncke L, Vollenweider FX. Activation of serotonin 2A receptors underlies the psilocybin-induced effects on α oscillations, N170 visual-evoked potentials, and visual hallucinations. *J Neurosci.* 2013 Jun 19;33(25):10544–51. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3007-12-2013
73. Pokorny T, Preller KH, Kraehenmann R, Vollenweider FX. Modulatory effect of the 5-HT_{1A} agonist buspirone and the mixed non-hallucinogenic 5-HT_{1A}/2A agonist ergotamine on psilocybin-induced psychedelic experience. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016 Apr;26(4):756–66. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.01.005.
74. Jepsen O, Elfving B, Wegener G, Müller HK. Transcriptional regulation in the rat prefrontal cortex and hippocampus after a single administration of psilocybin. *J Psychopharmacol.* 2021 Apr;35(4):483-493. doi: 10.1177/0269881120959614
75. Petri G, Expert P, Turkheimer F, Carhart-Harris R, Nutt D, Hellyer PJ, et al. Homological scaffolds of brain functional networks. *J R Soc Interface.* 2014 Dec 6;11(101):20140873. doi: 10.1098/rsif.2014.0873
76. Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology.* 2018 Nov;142:200–218. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.12.040.
77. Ross S. Therapeutic use of classic psychedelics to treat cancer-related psychiatric distress. *Int Rev Psychiatry.* 2018 Aug;30(4):317-330. doi: 10.1080/09540261.2018.1482261.

78. Gasser P, Holstein D, Michel PY, Doblin R, Yazar-klosinski B, Passie T, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis.* 2014 Jul;202(7):513–20. doi: 10.1097/NMD.000000000000113.
79. 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. *J Psychopharmacol.* 2016 Dec;30(12):1165–1180. doi: 10.1177/0269881116675512.
80. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstad AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Jan;68(1):71–8. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.116.
81. 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. *J Psychopharmacol.* 2016 Dec;30(12):1181–1197. doi: 10.1177/0269881116675513.
82. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med.* 2021 Apr 15;384(15):1402–1411. doi:10.1056/NEJMoa2032994.
83. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2020 Nov 4;e203285. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285.
84. 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. *J Psychopharmacol.* 2020 Feb;34(2):155–166. doi:10.1177/0269881119897615.
85. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *J Psychopharmacol.* 2015 Mar;29(3):289–99. doi: 10.1177/0269881114565144.
86. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 2017 Oct 13;7(1)13187. doi: 10.1038/s41598-017.13282-7.
87. 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. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7.

88. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 Nov;67(11):1735–40. doi: 10.4088/jcp.v67n1110.
89. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol*. 2014 Nov;28(11):983–92. doi:10.1177/0269881114548296.
90. Sewell RA, Halpern JH, Pope HG. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology*. 2006 Jun 27;66(12):1920–2. doi: 10.1212/01.wnl0000219761.05466.43
91. Schindler EAD, Gottschalk CH, Weil MJ, Shapiro RE, Wright DA, Sewell RA. Indoleamine Hallucinogens in Cluster Headache: Results of the Clusterbusters Medication Use Survey. *J Psychoactive Drugs*. 2015 Nov-Dec;47(5):372–81. doi:10.1080/02791072.2015.1107664.
92. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin--summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Mar;24(3):342–56. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.12.006.
93. Inserra A, Gregorio D De, Gobbi G,. Psychedelics in Psychiatry : Neuroplastic , Immunomodulatory , and Neurotransmitter Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2021 Jan;73(1):202–277. doi: 10.1124/pharmrev.120.000056.
94. Krebs TS, Johansen P. Psychedelics and mental health : a population study. *PLoS One*. 2013 Aug 19;8(8):e63972. doi: 10.1371/journal.pone.0063972
95. Johansen P, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior : a population study. *J Psychopharmacol*. 2015 Mar;29(3):270–9. doi: 10.1177/0269881114568039.
96. Hendricks PS, Clark CB, Johnson MW, Fontaine KR, Cropsey KL. Hallucinogen use predicts reduced recidivism among substance-involved offenders under community corrections supervision. *J Psychopharmacol*. 2014 Jan;28(1):62–6. doi: 10.1177/0269881113513851.
97. Studerus E, Gamma A, Kometer M, Vollenweider FX. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PLoS One*. 2012;7(2):e308000. doi: 10.1371/journal.pone.0030800.
98. Nutt D, Carhart-Harris R. The Current Status of Psychedelics in Psychiatry. *JAMA Psychiatry*. 2021 Feb 1;78(2):121–122. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2171.
99. Cameron LP, Tombari RJ, Lu J, Pell AJ, Hurley ZQ, Ehinger Y, et al. A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential. *Nature*. 2021 Jan;589(7842):474–479. doi: 10.1038/s41586-020-3008-z.

100. Anderson T, Petranker R, Rosenbaum D, Weissman CR, Dinh-Williams LA, Hui K, et al. Microdosing psychedelics: personality, mental health, and creativity differences in microdosers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Feb;236(2):731–740. doi: 10.1007/s00213-018-5106-2.

Glossário

Resting State Networks – Conjunto de regiões cerebrais que demonstram padrões espontâneos de atividade e conectividade funcional em repouso, visíveis através de técnicas de imagiologia como fMRI.

Default Mode Network – rede neuronal de larga escala composta pelo CPF, CCP, giro angular e pré-cúneo. Demonstra atividade quando o indivíduo está focado no ambiente externo, enquanto em repouso e em estado de vigília, como quando a pessoa recorda o passado, pensa acerca do futuro ou reflete sobre si ou o outro.

Salience Network – rede neuronal de larga escala constituída pela ínsula anterior e pelo CCA. Aparece estar envolvida na identificação e integração de estímulos sensoriais e emocionais, como também na modulação de outras redes neuronais de larga escala.

Fronto-Parietal Task Control Network – rede neuronal de larga escala formada pelo CPF dorsolateral e o córtex parietal posterior. Relacionada com funções executivas, na realização de tarefas orientadas que necessitem de memória de trabalho e atenção sustentada.

Sensorimotor Network – rede neuronal de larga escala composta pelo giro pré-central e giro pós-central, ativada durante a coordenação e execução de tarefas somatosensoriais e motoras.

