



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
(ILACVN)**

MEDICINA

Gabriel Curan Pontieri

**PSICOTERAPIA-ASSISTIDA POR PSICODÉLICOS:
UM PARADIGMA EMERGENTE EM PSIQUIATRIA INTERVENCIONISTA**

Foz do Iguaçu

2024

Gabriel Curan Pontieri

**PSICOTERAPIA-ASSISTIDA POR PSICODÉLICOS:
UM PARADIGMA EMERGENTE EM PSIQUIATRIA INTERVENCIONISTA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Francisney P. Nascimento

Coorientadora: Profa. Dra. Fabiana Aidar Fermino

Foz do Iguaçu

2024

Gabriel Curan Pontieri

**PSICOTERAPIA-ASSISTIDA POR PSICODÉLICOS:
UM PARADIGMA EMERGENTE EM PSIQUIATRIA INTERVENCIONISTA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Foz do Iguaçu, 29 de maio de 2024.



Orientador: Prof. Dr. Francisney Pinto do Nascimento
UNILA

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Fabiana Aidar Fermino
UNILA

BANCA EXAMINADORA



Dr^ª. Fernanda Palhano Xavier de Fontes
UFRN



Mariana Muniz
UFRN

Prof^ª. Sabrina Coelho Poses
UNILA

Dedico este trabalho a todos os pesquisadores que empreendem seus esforços motivados pela divulgação do conhecimento capaz de aliviar o sofrimento humano.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, meus agradecimentos à Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), pela oportunidade de estudar e me formar em uma instituição que reflete o princípio de união entre os povos.

À minha família, especialmente ao meu núcleo familiar, Amaury Pontieri, Silvana Curan Pontieri e Helena Curan Pontieri, e também às minhas tias Carla Curan e Mônica Curan, pelo suporte completo e afeto ilimitado desde o princípio desta vida.

À minha parceira de vida, Hajar Jomaa, pelo apoio incondicional a tudo que me proponho a fazer.

A todos meus amigos e companheiros de jornada que me inspiram, orientam e compartilham experiências comigo, o apoio de vocês é incomensurável.

A todos os professores responsáveis pela minha formação em todas as etapas da minha vida, meus agradecimentos mais profundos.

Aos pesquisadores membros da banca pela disposição e considerações na área, sendo grandes referências no assunto para mim. Agradecimento especial à Sabrina, que me acompanha de perto nesta jornada em pesquisa científica.

Aos meus colegas do Laboratório de Cannabis Medicinal e Ciência Psicodélica (LCP) da UNILA, pelas discussões e compartilhamento de conhecimentos científicos, especialmente ao grupo de Psiquiatria e à coorientadora Fabiana Aidar Fermino.

Por fim, ao meu orientador e amigo, Francisney Nascimento, pela disposição, ensinamentos e oportunidades confiadas a mim.

Na mesma medida em que uma mudança evolutiva da consciência constitui um requisito vital para o futuro do mundo, o resultado deste processo depende da iniciativa de cada um de nós.

Stanislav Grof

RESUMO

A área da Psiquiatria atualmente se encontra em uma delicada e complexa situação, não apenas relacionada ao aumento dos diagnósticos de transtornos mentais mas, sobretudo, no âmbito de seus tratamentos. Nesse contexto, as pesquisas com substâncias psicodélicas têm ressurgido nas últimas décadas, apresentando resultados promissores na terapêutica de uma variedade de condições psiquiátricas. Este estudo tem por objetivo investigar e analisar, por meio de uma revisão bibliográfica qualitativa, de que maneira o modelo sob o qual estão sendo conduzidas as pesquisas com substâncias psicodélicas, denominada Psicoterapia-Assistida por Psicodélicos (PAP), emerge no contexto atual da psiquiatria moderna. Por meio da discussão apresentada, é possível verificar que o modelo de intervenção da PAP representa um paradigma emergente na subespecialidade denominada Psiquiatria Intervencionista, ao passo que mantém a autonomia e participação dos sujeitos em seus processos terapêuticos, oferecendo uma combinação inovadora entre aspectos psicofarmacológicos e psicoterápicos para o tratamento de diversos transtornos mentais.

Palavras-chave: Substâncias Psicodélicas. Psiquiatria. Psicoterapia. Transtornos Mentais.

ABSTRACT

The field of Psychiatry is currently in a delicate and complex situation, not only related to the increase in diagnoses of mental disorders, but especially in terms of its treatments. In this context, research with psychedelic substances has resurfaced in recent decades, presenting promising results in the therapy of a variety of psychiatric conditions. This study aims to investigate and analyze, through a qualitative literature review, how the approach under which research with psychedelic substances, called Psychedelic-Assisted Psychotherapy (PAP), emerges in the current context of modern psychiatry. Through the presented discussion, it is possible to verify that the intervention model of PAP represents an emerging paradigm in the subspecialty known as Interventional Psychiatry, while maintaining the autonomy and participation of individuals in their therapeutic processes, offering an innovative combination of psychopharmacological and psychotherapeutic aspects for the treatment of various mental disorders.

Keywords: Psychedelic Substances. Psychiatry. Psychotherapy. Mental Disorders.

RESUMEN

El área de la Psiquiatría se encuentra actualmente en una situación delicada y compleja, no solo relacionada con el aumento de los diagnósticos de trastornos mentales, sino especialmente en cuanto a sus tratamientos. En este contexto, la investigación con sustancias psicodélicas ha resurgido en las últimas décadas, presentando resultados prometedores en la terapia de una variedad de condiciones psiquiátricas. Este estudio tiene como objetivo investigar y analizar, a través de una revisión bibliográfica cualitativa, el modelo bajo el cual se están llevando a cabo las investigaciones con sustancias psicodélicas, denominado Psicoterapia-Asistida por Psicodélicos (PAP), esta emerge en el contexto actual de la psiquiatría moderna. A través de la discusión presentada, es posible verificar que el modelo de intervención de la PAP representa un nuevo paradigma en la subespecialidad denominada Psiquiatría Intervencionista. Al tiempo que mantiene la autonomía y participación de los sujetos en sus procesos terapéuticos, ofrece una combinación innovadora entre aspectos psicofarmacológicos y psicoterapéuticos para el tratamiento de diversos trastornos mentales.

Palabras clave: Sustancias Psicodélicas. Psiquiatría. Psicoterapia. Trastornos Mentales.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

DMT – N,N-Dimetiltriptamina

ECP – Estimulação Cerebral Profunda

ECT – Eletroconvulsoterapia

EMT – Estimulação Magnética Transcraniana

ENV – Estimulação do Nervo Vago

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

LSD – Dietilamida do ácido lisérgico

MDMA – 3,4-metilenodioximetanfetamina

PAP – Psicoterapia-Assistida por Psicodélicos

TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TEPT – Transtorno de Estresse Pós-Traumático

TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo

OMS – Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3 MÉTODO	15
4 DESENVOLVIMENTO	16
4.1 SUBSTÂNCIAS PSICODÉLICAS	16
4.2 NEUROBIOLOGIA E POTENCIAIS TERAPÊUTICOS DOS PSICODÉLICOS	17
4.3 BREVE HISTÓRICO DOS PSICODÉLICOS NA PSIQUIATRIA	20
4.4 PSICOTERAPIA-ASSISTIDA POR PSICODÉLICOS	21
4.5 EVIDÊNCIAS DE UM PARADIGMA EMERGENTE.....	23
5 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

Estimativas epidemiológicas sugerem que os transtornos mentais têm se tornado cada vez mais um dos principais fatores que provocam perda da saúde global e incapacitação, ocasionando impactos socioeconômicos e no bem-estar humano expressivos (GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS, 2022; ARIAS; SAXENA; VERGUET, 2022). A título de exemplo, estima-se que os transtornos depressivos afetem mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, caracterizando-os como um dos maiores desafios para a saúde pública, uma vez que frequentemente seguem um curso crônico que prejudica substancialmente a capacidade ocupacional e a qualidade de vida dos indivíduos (LIM et al., 2018).

Os transtornos mentais apresentam um crescimento considerável em sua carga global nas últimas décadas, sendo os transtornos depressivos e ansiosos os mais prevalentes e que acometem indivíduos em todas as faixas etárias (GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS, 2022). Em 2008, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a depressão como a terceira maior causa de carga global de doença em todo o mundo, projetando que o transtorno será a primeira em 2030 (WHO, 2008). Ao mesmo tempo, houve um aumento significativo do consumo de medicamentos psiquiátricos na última década, sendo que os mais amplamente utilizados são os denominados antidepressivos, que habitualmente são prescritos para muitas outras condições além da depressão (BRAUER et al., 2021).

O tratamento psiquiátrico tradicional geralmente ocorre de maneira ambulatorial, consiste principalmente na prescrição de psicofármacos de uso contínuo e, no padrão-ouro para grande parte dos transtornos, em associação com acompanhamento psicoterapêutico (LEICHSENRING et al., 2022). No entanto, os medicamentos psiquiátricos frequentemente apresentam efeitos adversos significativos e variáveis, além de poderem induzir tolerância e proporcionarem resultados geralmente condicionados ao uso prolongado (GOTZSCHE; YOUNG; CRACE, 2015).

Apesar dos esforços, os tratamentos psicofarmacológicos muitas vezes não são eficazes para certas condições psiquiátricas, consideradas resistentes ao tratamento, o que afeta entre 20% e 60% dos pacientes diagnosticados, como em casos de depressão, ansiedade, estresse pós-traumático, TOC e dependência

química, incluindo alcoolismo e tabagismo (HOWES; THASE; PILLINGER, 2021). No caso dos transtornos depressivos, estima-se que entre 30% e 50% dos pacientes diagnosticados possam não ter resposta terapêutica, e aproximadamente 1/3 possam ser considerados resistentes ao tratamento, apresentando resposta muito pouco superior aos efeitos de placebo (MCINTYRE et al., 2023).

Muitas terapias psicofarmacológicas estão fundamentadas em teorias neurobiológicas dos transtornos que estão sendo questionadas e continuamente revisadas em termos fisiopatológicos, à exemplo da teoria monoaminérgica da depressão (MONCRIEFF et al., 2022). Além disso, a descoberta de novos medicamentos psicotrópicos diminuiu nas últimas décadas, e os poucos novos psicofármacos lançados no mercado em sua maioria não demonstraram ser mais eficazes do que os já existentes, embora possam ter um perfil de efeitos colaterais atenuado (GRIBKOFF; KACZMAREK, 2023; HYMAN, 2012).

Ademais, esses medicamentos geralmente não atuam efetivamente nos modelos cognitivos subjacentes aos transtornos mentais, agindo muito mais na estabilização de sintomas durante seu uso, o que gera um padrão comum de necessidade do tratamento contínuo em seus usuários (JAUHAR et al., 2019). Por isso, além da psicofarmacologia, diversas abordagens de psicoterapia apresentam-se como opções de tratamento principal ou adjuvante para variados transtornos mentais (CROTTY et al., 2023; PLESSEN et al., 2023). Embora algumas apresentem evidências de resultados satisfatórios para muitas condições psiquiátricas, grande parte de seus efeitos também estão limitados ao longo prazo, demandam alta adesão e, para muitos quadros, apresentam-se ainda insuficientes (LEICHSENRING et al., 2022).

Esses fatores fazem parte de uma complexa situação que vem sendo apontada como uma possível tripla crise na área da psiquiatria, não apenas quanto às teorias de explicação fisiopatológica e ao aumento de diagnósticos de transtornos mentais, mas, sobretudo, no âmbito da terapêutica (ROSE, 2016). Nesse contexto, a emergente necessidade clínica gerada a partir das limitações enfrentadas pelas terapias psicofarmacológicas, aliadas a novas descobertas tecnológicas, acelerou o desenvolvimento de uma série de intervenções que utilizam neurotecnologias para identificar e modular circuitos cerebrais disfuncionais subjacentes a distúrbios psiquiátricos (WILLIAMS et al., 2014b).

Assim como em outras áreas médicas (Radiologia, Cardiologia, Neurologia etc.), foi proposto o termo “Psiquiatria Intervencionista” para descrever as terapias que são mais procedimentais e invasivas do que o tratamento padrão dentro da especialidade, como a Eletroconvulsoterapia (ECT), a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), a Estimulação do Nervo Vago (ENV) e a Terapia de Estimulação Cerebral Profunda (ECP) (CONWAY; SACKEIM, 2022; WILLIAMS et al., 2014a).

Embora originalmente proposta para técnicas de estimulação cerebral e neuromodulação, a Psiquiatria Intervencionista também se estende a procedimentos mais invasivos em interface com outras especialidades, como intervenções cirúrgicas (por exemplo, neurocirurgia baseada em circuito para transtorno obsessivo-compulsivo intratável) (PADBERG et al., 2022; RASMUSSEN; GOODMAN, 2022).

Essa subespecialidade concentra-se em oferecer uma alternativa a casos resistentes e severos de transtornos mentais de maneira mais pontual. Algumas intervenções buscam, inclusive, resolver de forma rápida os sintomas (CONWAY; SACKEIM, 2022). Porém, a maioria dessas opções terapêuticas atuais apresenta um modo de intervenção centrado exclusivamente em alterações de circuitaria do sistema nervoso, de maneira invasiva-passiva, não sendo capaz de oferecer experiências psicológicas que forneçam conteúdos cognitivos para processos terapêuticos ativos.

Mirando nessa possibilidade, novas abordagens psiquiátricas têm como proposta se valer das propriedades alteradoras de consciência de substâncias denominadas “psicodélicas” para associar intervenções psicoterapêuticas a seus efeitos agudos, aos moldes de um procedimento intervencionista, porém com uma combinação particularmente inovadora entre psicofarmacologia e psicoterapia para alguns transtornos (GREENWAY et al., 2020; MAJÍĆ et al., 2017; PADBERG et al., 2022).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar e analisar de que maneira o modelo de intervenção sob o qual estão sendo conduzidas as pesquisas com substâncias psicodélicas, a Psicoterapia-Assistida por Psicodélicos (PAP), emerge no contexto atual da psiquiatria moderna.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as substâncias psicodélicas por meio de sua classificação farmacológica;
- Investigar as bases neurobiológicas da ação dos psicodélicos no organismo humano, bem como correlacionar seus efeitos com os benefícios terapêuticos verificados;
- Descrever brevemente o histórico das pesquisas com psicodélicos no campo da Psiquiatria;
- Caracterizar o modelo geral da Psicoterapia-Assistida por Psicodélicos;
- Discorrer sobre as evidências de um paradigma emergente na Psiquiatria Intervencionista.

3 MÉTODO

Este trabalho adota uma abordagem qualitativa característica de uma revisão narrativa, reconhecida por descrever e discorrer o estado da arte de uma temática específica, possibilitando uma discussão ampliada quando há limitações no estabelecimento de uma pergunta de pesquisa precisa (SUKHERA, 2022). Apesar de apresentar baixo nível de evidência científica devido ao menor rigor metodológico na seleção de artigos, sujeitas a viés de seleção, revisões narrativas são essenciais para apresentar o estado atual da construção científica de temas específicos, levantando questões e discussões interpretadas por perspectivas diferentes, que colaboram para a atualização do conhecimento e avanço de determinado campo (GREENHALGH; THORNE; MALTERUD, 2018).

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 SUBSTÂNCIAS PSICODÉLICAS

Os psicodélicos podem ser definidos como um conjunto de compostos psicoativos que atuam sobretudo no sistema serotoninérgico cerebral e são capazes de alterar agudamente o estado de consciência, a percepção e o pensamento de indivíduos, produzindo diferentes experiências sensoriais e emocionais (KELMENDI et al., 2022; NICHOLS, 2016). A palavra "*psychedelic*" foi proposta pelo psiquiatra britânico Humphry Osmond, em 1957, pela composição dos radicais do grego "psyche", que representa o conceito de "mente", e "deloun", que expressa a ideia de "revelar, manifestar" (OSMOND, 1957). Assim, o termo traduzido "psicodélico" pode ser entendido como "manifestador da mente", referindo-se aos efeitos alteradores de consciência característicos dessas substâncias.

Outros termos podem ser frequentemente utilizados para enfatizar diferentes aspectos das experiências psicológicas produzidas por esses compostos, como "alucinógenos", que focaliza nas alterações sensoperceptivas, "enteógenos", que ressalta as experiências de cunho místico-espiritual, e "empatógenos" ou "entactógenos", que destacam os efeitos socioemocionais de algumas substâncias (KELMENDI et al., 2022; SOLMI et al., 2022). A diversidade na terminologia reflete a existência de um amplo espectro de potenciais efeitos subjetivos de compostos semelhantes em seus mecanismos de ação neurobiológica (VOLLENWEIDER; PRELLER, 2020).

Farmacologicamente, os psicodélicos podem ser divididos em duas classes com base em sua estrutura química: triptaminas e fenetilaminas (KWAN et al., 2022). Dentre as triptaminas, destacam-se o LSD (dietilamida do ácido lisérgico), uma ergolina sintetizada em 1938 pelo químico suíço Albert Hoffman; a Psilocibina, encontrada naturalmente em diversos cogumelos do gênero *Psilocybe*; e a DMT (N,N-dimetiltriptamina), produzida por vários gêneros de plantas e animais, inclusive também de forma endógena pelo corpo humano (BARKER; MCILHENNY; STRASSMAN, 2012; JOHNSON et al., 2019). Já dentre as fenetilaminas, evidencia-se a Mescalina, encontrada em alguns cactos, como o peiote (VAMVAKOPOULOU et al., 2022).

Todas essas substâncias compartilham o mesmo farmacóforo básico, que

muito se assemelha à estrutura molecular do neurotransmissor serotonina, permitindo ações muito semelhantes em receptores serotoninérgicos específicos do sistema nervoso central (KWAN et al., 2022). Tal característica em comum é o fator determinante para que essas substâncias sejam classificadas como “psicodélicos clássicos” (JOHNSON et al., 2019).

Além dos psicodélicos clássicos, existem substâncias atípicas que promovem efeitos psicológicos similares, mas não compartilham o mesmo mecanismo de ação. Esses incluem algumas fenetilaminas, como o MDMA (considerado um “empatógeno”); delirantes, como o muscimol e escopolamina (considerados “alucinógenos não-serotoninérgicos”); e dissociativos, como a ibogaína, cetamina, salvinorina A e o óxido nitroso (SOLMI et al., 2022). Essas substâncias são eventualmente referidas como psicodélicas, sob uma perspectiva classificatória mais ampla.

4.2 NEUROBIOLOGIA E POTENCIAIS TERAPÊUTICOS DOS PSICODÉLICOS

Os efeitos dos psicodélicos no sistema nervoso central podem ser considerados em níveis moleculares, celulares e de redes cerebrais (KELMENDI et al., 2022; KWAN et al., 2022). Em nível molecular, os psicodélicos clássicos apresentam-se como agonistas parciais de receptores de serotonina, principalmente o subtipo 2A (5-HT_{2A}), sendo essas ligações as principais responsáveis pelos efeitos alteradores da consciência desses compostos (HALBERSTADT, 2015; LÓPEZ-GIMÉNEZ; GONZÁLEZ-MAESO, 2018). Dentre outros receptores que provavelmente também contribuem, a maioria dos psicodélicos ativam receptores 5-HT_{2C}, enquanto muitas triptaminas também têm alta afinidade pelos receptores 5-HT_{1A} (ERKIZIA-SANTAMARÍA et al., 2022; KWAN et al., 2022).

Empatógenos, como o MDMA, são exceções, pois atuam principalmente inibindo a recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina, aumentando de forma aguda a oferta desses neurotransmissores endógenos na fenda sináptica (DE LA TORRE et al., 2004).

As ligações dos psicodélicos nesses receptores de serotonina, além de acionar tanto vias excitatórias quanto inibitórias em áreas distintas do cérebro, ativam diferentes vias de transdução de sinais dentro dos neurônios diretamente envolvidas com o aumento da plasticidade cerebral (LY et al., 2018; VARGAS et al., 2023;

VOLLENWEIDER; PRELLER, 2020). Essas ativações conduziriam, inclusive, a efeitos na expressão gênica, o que inclui o aumento da transcrição de genes associados a neuroplasticidade (por exemplo, o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro - BDNF) (CALDER; HASLER, 2022; MOLINER et al., 2023; SHAFIEE et al., 2024). Devido a isso, os psicodélicos podem atuar promovendo diferentes processos neuroplásticos de forma rápida e prolongada, como a dendritogênese, sinaptogênese e neurogênese (CALDER; HASLER, 2022; LY et al., 2018).

Através desses mecanismos de neuroplasticidade, o sistema nervoso pode remodelar-se, dando origem a novas conexões sinápticas que criam a base biológica para a função mental (APPELBAUM et al., 2022). Uma disfunção na plasticidade cerebral, por sua vez, está subjacente a um amplo espectro de distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo depressão, dependência química, demências e transtorno de estresse pós-traumático (APPELBAUM et al., 2022; KAYS; HURLEY; TABER, 2012). Portanto, em conjunto, tais efeitos transcricionais e estruturais dos psicodélicos, que persistem além de suas curtas meias-vidas no organismo, podem refletir modificações funcionais positivas e duradouras no cérebro (APPELBAUM et al., 2022; BARRETT et al., 2020; GRIECO et al., 2022; LY et al., 2018, 2020).

Já em nível de redes cerebrais (agrupamentos de regiões funcionalmente interconectadas), os efeitos dos psicodélicos apresentam certa seletividade condicionada pelos padrões específicos de expressão dos receptores de serotonina em diferentes áreas do cérebro (DAWS et al., 2022; NICHOLS, 2016; PRELLER, 2018). Os receptores 5-HT_{2A} são encontrados predominantemente no neocórtex, tálamo, *locus coeruleus*, área tegmental ventral, amígdala e *claustrum* (NICHOLS, 2016). Tais áreas estão envolvidas em redes cerebrais de larga escala e os efeitos psicodélicos demonstram alterar momentaneamente o funcionamento dessas redes, afetando não apenas as sensoriais e de controle executivo, mas principalmente uma envolvida em processos cognitivos de introspecção e autorreferência, denominada Rede de Modo Padrão (CARHART-HARRIS et al., 2012; GATTUSO et al., 2023; KWAN et al., 2022; PETRI et al., 2014; VOLLENWEIDER; PRELLER, 2020).

Portanto, um dos grandes diferenciais terapêuticos da farmacodinâmica dos psicodélicos pode estar na maneira como essas substâncias alteram o funcionamento da conexão cerebral global, especialmente da Rede de Modo Padrão, uma vez que essa tem sido foco de diversos estudos que avaliam seu papel nas divagações

mentais, lembrança do passado e planejamento do futuro, de modo que seu aumento disfuncional tem sido associado, por exemplo, à inflexibilidade cognitiva, processos traumáticos e a sintomas ansiosos e depressivos (ANDREWS-HANNA; SMALLWOOD; SPRENG, 2014; GATTUSO et al., 2023).

Observações de neuroimagem sugerem que durante a ação dos psicodélicos há uma diminuição funcional da Rede de Modo Padrão e um aumento na integração e conectividade funcional entre redes, refletindo uma mudança de um cérebro mais modular e segregado para uma rede global mais interconectada (CARHART-HARRIS et al., 2012; DAWS et al., 2022; PALHANO-FONTES et al., 2015). Essas mudanças provavelmente estão correlacionadas com o estado momentâneo de flexibilidade psicológica característico da experiência psicodélica, que abre oportunidades para novas associações de ideias, reinterpretação de memórias e ressignificação de traumas e crenças limitantes (PRELLER; VOLLENWEIDER, 2016; YADEN; GRIFFITHS, 2020). Tais efeitos subjetivos têm potencial de promover repercussões psicológicas positivas durante e após a ação psicodélica (BARRETT et al., 2020; DAWS et al., 2022; MCCULLOCH et al., 2021; YADEN; GRIFFITHS, 2020).

Essas observações também conduzem à hipótese de que as modificações que ocorrem nessas redes poderiam estar relacionadas com um fenômeno psicológico frequente em indivíduos que passam por experiências psicodélicas, denominado “dissolução do ego” (LEBEDEV et al., 2015; STOLIKER et al., 2022; TAGLIAZUCCHI et al., 2016). Tal fenômeno é caracterizado pela perda temporária da sensação de individualidade e de separação do “eu” em relação ao mundo externo, relatado como uma sensação de interconectividade vital e pertencimento a um “todo maior”, que vem sendo indicado como fator relevante para vários dos efeitos terapêuticos da experiência psicodélica (KALUŽNA et al., 2022; LETHEBY; GERRANS, 2017; PRELLER; VOLLENWEIDER, 2016).

Esse fenômeno muitas vezes se assemelha com experiências de natureza místico-espirituais, isto é, vivências subjetivas características relatadas por indivíduos em diferentes culturas e tradições espirituais envolvendo um forte senso de unicidade, transcendência do tempo e espaço, sentimento de conexão com algo maior que si próprio, entre outras características (GRIFFITHS et al., 2006; JOHNSON et al., 2019; BARRETT; GRIFFITHS, 2018). Essa peculiaridade também foi determinante para que os efeitos de algumas dessas substâncias encontradas naturalmente já fossem

explorados tradicionalmente por diversos povos e culturas (CAROD-ARTAL, 2015; NICHOLS, 2016).

4.3 BREVE HISTÓRICO DOS PSICODÉLICOS NA PSIQUIATRIA

Embora o uso medicinal de psicodélicos naturais já tivesse sido identificado por diferentes povos há milhares de anos, essas substâncias foram de interesse proeminente dentro da Psiquiatria e das neurociências somente no século XX, após a descoberta do LSD e a popularização do uso ritualístico de peiote e cogumelos por povos tradicionais do México (NICHOLS; WALTER, 2020). Durante as décadas de 1950 e 1960, os psicodélicos foram alvo de pesquisas para diversas condições psiquiátricas, como depressão, alcoolismo, dependência química e psicose (NICHOLS; WALTER, 2020; RUCKER; ILIFF; NUTT, 2018). Nesse período, a pesquisa psicodélica contribuiu para o surgimento do campo da Neurociência Molecular, tendo os psicodélicos servido como importantes ferramentas para se estudar as bases neurobiológicas de psicopatologias (JOHNSON et al., 2019).

No entanto, o aumento do uso popular de psicodélicos e sua associação com a contracultura norte-americana levaram a uma série de divulgações midiáticas a respeito de supostos efeitos adversos dessas substâncias e a uma cascata de decisões políticas que culminaram na classificação precipitada dessas substâncias como “Schedule 1” no Ato de Controle de Substâncias dos EUA de 1970 (BELOUIN; HENNINGFIELD, 2018). Essa classificação as caracteriza como “drogas não seguras para uso, mesmo sob supervisão médica, com nenhum uso médico aceito e alto potencial para abuso” (BELOUIN; HENNINGFIELD, 2018; GARDNER et al., 2019). Tal regulação se deu inicialmente nos EUA e depois se estendeu à maioria dos demais países, pondo um fim transitório na pesquisa de psicodélicos em seres humanos no final dos anos 1960 (GARDNER et al., 2019).

Após cair em um hiato de mais de duas décadas, pesquisas foram retomadas na década de 90, tendo aumentado consideravelmente após os anos 2000 (BELOUIN; HENNINGFIELD, 2018), ao que muitos autores se referem como “renascimento psicodélico” (TULLIS, 2021; JACHIMOWSKI; KUCIA, 2023). Desde então, diversos ensaios clínicos com diferentes substâncias psicodélicas foram realizados para explorar seus potenciais para variadas condições e transtornos mentais, sob um modelo de intervenção em específico que foi denominado Psicoterapia-Assistida por

Psicodélico (BRENNAN; BELSER, 2022; REIFF et al., 2020; YAO et al., 2024).

4.4 PSICOTERAPIA-ASSISTIDA POR PSICODÉLICOS

O termo Psicoterapia-Assistida por Psicodélicos (PAP) é um rótulo amplamente utilizado para descrever um modelo de tratamento caracterizado essencialmente pela administração de um composto psicodélico associado a uma intervenção psicológica destinada a otimizar os efeitos e a segurança das substâncias (BRENNAN; BELSER, 2022; LEONE et al., 2024). Nesse contexto, diferentes abordagens psicoterapêuticas têm sido empregadas em uma série de ensaios clínicos, variando desde modelos de “suporte básico” a modelos de terapias baseadas em evidências, como, por exemplo, terapia-cognitivo comportamental (TCC) ou terapia de aceitação e compromisso (ACT) (BRENNAN; BELSER, 2022; CAVARRA et al., 2022). Porém, no geral, todas as variações da PAP mantêm a inclusão de 3 componentes fundamentais do modelo: sessões de preparação, sessões de administração das substâncias e sessões de integração das experiências (BRENNAN; BELSER, 2022; HORTON; MORRISON; SCHMIDT, 2021).

As sessões de PAP são projetadas para auxiliar os pacientes a superar barreiras emocionais, padrões de inflexibilidade psicológica e enfrentar traumas, crenças e interpretações cognitivas limitantes, comuns na sintomatologia de transtornos psiquiátricos (JOHNSON; RICHARDS; GRIFFITHS, 2008). Porém, para a promoção da experiência psicodélica positiva, com clareza de consciência e sem confusão mental, é importante que haja um favorecimento psicológico e ambiental (JOHNSON; RICHARDS; GRIFFITHS, 2008; PHELPS, 2017). Dois conceitos elementares da terapia psicodélica são os de “set” e “setting”, que podem ser interpretados como “contexto interno e externo”, referindo-se às condições determinantes da experiência tanto do ponto de vista do preparo psicológico do paciente quanto do ambiente clínico onde ocorrerá a administração da substância (CARHART-HARRIS et al., 2018; REIFF et al., 2020).

Para garantir essas otimizações é que as sessões de preparação foram concebidas (JOHNSON; RICHARDS; GRIFFITHS, 2008). Em geral, elas variam em número e abordagem do preparo, porém seus objetivos centrais consistem em esclarecer o funcionamento do tratamento; construir um vínculo terapêutico que favoreça a confiança e a segurança do paciente; fornecer informações sobre as

substâncias e psicoeducação sobre a experiência psicodélica; evocar conflitos psicológicos aos quais o indivíduo possa se dirigir durante a experiência; e oferecer orientações que visam auxiliar o paciente a se preparar para a sessão de dosagem (JOHNSON; RICHARDS; GRIFFITHS, 2008; LEONE et al., 2024).

Já na sessão de dosagem, a substância é administrada sob a supervisão e monitoramento de pelo menos dois terapeutas treinados, em geral psicólogos e médicos, que acompanham a experiência e fornecem apoio não-diretivo e suporte médico e psicológico em um ambiente controlado, seguro e confortável (PHELPS, 2017; REIFF et al., 2020). Esse tipo de sessão foi desenvolvido visando uma associação positiva entre os efeitos bioquímicos da substância e os efeitos psicológicos da experiência subjetiva promovida (JOHNSON; RICHARDS; GRIFFITHS, 2008; REIFF et al., 2020).

Outra característica comum da PAP é que, durante a sessão com a substância, o paciente é orientado a permanecer introspectivo e a se concentrar em sua experiência interna, que geralmente é incentivado pelo uso de vendas nos olhos e auxiliado por músicas selecionadas para estimular autorreflexões (BARRETT; PRELLER; KAELEN, 2018; SCHENBERG, 2018). O objetivo é criar um contexto favorável no qual o paciente possa explorar seus pensamentos, emoções e sentimentos mais profundos, sem distrações externas, de forma autônoma e autoguiada (JOHNSON; RICHARDS; GRIFFITHS, 2008; CARHART-HARRIS et al., 2018). Ao mesmo tempo, o paciente é cuidadosamente monitorado durante todo o período de ação da substância (de 6 a 8 horas, em média) por profissionais de saúde capacitados, que oferecem suporte para o paciente navegar pela experiência e processar os insights que surgirem durante os efeitos da substância (CARHART-HARRIS et al., 2018; REIFF et al., 2020).

Além disso, a PAP envolve um período de acompanhamento depois da experiência psicodélica, com uma ou mais sessões referidas como “integração” (GORMAN et al., 2021). Essas consistem em um processo de troca reflexiva em que os terapeutas fornecem suportes adicionais para discutir o conteúdo e o significado da experiência e ajudar o paciente a integrar os insights e novos aprendizados em sua vida, inspirando mudanças cognitivas e comportamentais que se sustentem para além do final do tratamento (HORTON; MORRISON; SCHMIDT, 2021; JOHNSON; RICHARDS; GRIFFITHS, 2008).

Para além desses aspectos em comum nos modelos de PAP, existem diferenças substanciais na maneira como cada um destes componentes é implementado em relação à interação entre o terapeuta e o paciente, ao tipo de substância utilizada e ao transtorno psiquiátrico tratado (BRENNAN; BELSER, 2022; LEONE et al., 2024). Dessa maneira, a forma como a PAP vem sendo implementada apresenta uma variabilidade significativa, principalmente relacionada ao tipo de intervenção psicológica que é oferecida, que geralmente se baseia em abordagens que não foram desenvolvidas nesse contexto (CAVARRA et al., 2022; LEONE et al., 2024). Contudo, novos modelos elaborados especificamente para as terapias psicodélicas (trans-diagnósticos e trans-drogas) já vem sendo propostos, com abordagens baseadas em evidências empíricas e qualitativas existentes sobre domínios da experiência psicodélica (BRENNAN; BELSER, 2022; WATTS; LUOMA, 2020).

4.5 EVIDÊNCIAS DE UM PARADIGMA EMERGENTE

A PAP ainda está em fase de desenvolvimento e pesquisa, porém vem ganhando destaque como uma intervenção inovadora na psiquiatria, mostrando-se promissora para uma ampla variedade de transtornos mentais (BARBER; AARONSON, 2022). Estudos recentes indicam a eficácia de compostos como psilocibina, LSD, Ayahuasca (DMT) e MDMA no tratamento de diversas condições psiquiátricas, como transtornos depressivos (inclusive refratários), transtornos ansiosos, transtornos por uso de substâncias, transtorno por uso de álcool, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e ansiedade e depressão associadas a doenças terminais (YAO et al., 2024). Ensaio clínicos demonstram que esses psicodélicos, quando combinados com psicoterapia, não apenas produzem efeitos terapêuticos significativos com poucas doses de substância, mas também de forma rápida e sustentados a longo prazo, além de apresentarem índices consideravelmente baixos de eventos adversos (AGIN-LIEBES et al., 2020; GASSER; KIRCHNER; PASSIE, 2015; GRIFFITHS et al., 2016; GROB et al., 2011; ROSS et al., 2021, 2016).

A psilocibina, em particular, tem mostrado resultados notáveis. A *Food and Drug Administration* (FDA) designou a psilocibina como uma terapia inovadora para Transtorno Depressivo Maior (TDM) com base nos resultados de um estudo de fase II que evidenciaram reduções significativas nos escores de depressão após uma única

dose da substância (GOODWIN et al., 2022). Esse tratamento não só oferece um alívio rápido dos sintomas, mas seus efeitos podem durar por meses, diferindo significativamente dos tratamentos psicofarmacológicos convencionais que requerem uso contínuo (ADAY et al., 2020). A cetamina também apresenta efeitos antidepressivos rápidos que reduzem a ideação suicida (ABBAR et al., 2022; BEAUDEQUIN et al., 2021; MKRTCHIAN et al., 2021).

Outro psicodélico com eficácia de destaque é o MDMA, especialmente no tratamento do TEPT. Um ensaio clínico de fase III evidenciou que psicoterapia associada à MDMA é duas vezes mais eficaz que associada com placebo em induzir a recuperação (MITCHELL et al., 2021). A combinação de MDMA com intervenções psicoterapêuticas oferece uma abordagem robusta e sustentável para pacientes que não respondem aos tratamentos tradicionais. A capacidade dessas substâncias de induzir experiências psicológicas profundas é uma característica chave que distingue esses tratamentos dos métodos convencionais, de modo que o sujeito participa ativamente do seu processo terapêutico (GRÜNDER et al., 2023).

Além disso, a PAP oferece uma nova perspectiva sobre o papel das terapias psicofarmacológicas nos transtornos mentais. Em vez de focar na correção de desequilíbrios neuroquímicos, uma concepção fisiopatológica já revista, essa intervenção explora como as substâncias psicodélicas podem aumentar a flexibilidade psicológica e fornecer mudanças cognitivas significativas, atuando como um catalisador dos processos psicoterapêuticos (SCHENBERG, 2018). É, portanto, muito difícil atribuir os efeitos terapêuticos dos psicodélicos a mecanismos estritamente neurofarmacológicos (GRÜNDER et al., 2023).

Evidências científicas indicam que os psicodélicos clássicos apresentam um perfil de segurança com baixa toxicidade em doses psicoativas, baixo risco de abuso ou dependência e baixo risco de ocorrência de eventos adversos graves num ambiente clínico controlado com critérios de inclusão apropriados (ROMEO et al., 2024; YAO et al., 2024). Ao contrário da maioria dos fármacos, o principal risco associado aos psicodélicos clássicos não é a segurança fisiológica, mas a segurança psicológica (ROMEO et al., 2024). Porém, estudos clínicos mostram que uma avaliação bem realizada e contexto terapêutico devidamente controlado minimizam de forma considerável o risco de algum sofrimento psicológico (ROMEO et al., 2024; SCHLAG et al., 2022).

Embora eventos adversos graves sejam raros, os efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas, dor de cabeça, ansiedade e aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, sendo estes geralmente de natureza transitória e muitas vezes relacionados ao processamento emocional durante a experiência (ROMEO et al., 2024). Essas reações geralmente são leves, pontuais e manejáveis em ambientes supervisionados, o que torna a PAP uma opção tolerável e segura (SCHLAG et al., 2022; YAO et al., 2024).

A maior dificuldade que o modelo atual da PAP possivelmente enfrentaria em sua implementação seria a oferta desse tratamento de forma acessível, uma vez que, em geral, as sessões exigem muito tempo, especialmente pela necessidade na PAP padrão de que dois terapeutas dediquem praticamente um dia inteiro de trabalho a um único paciente no dia da dosagem (ADAY et al., 2023; BARBER; AARONSON, 2020; MOCANU et al., 2022). Porém, além de ser um padrão comum a outros tratamentos em medicina (cirurgias, terapias oncológicas etc.), isso pode ser contraposto ao fato de que as intervenções têm se mostrado eficazes em um tempo relativamente curto quando comparado aos longos períodos necessários de psicoterapia convencional e medicamentos de uso contínuo. Além disso, alguns psicodélicos com efeitos de menor duração também estão sendo explorados no contexto da PAP, de modo a diminuir o tempo necessário no dia de dosagem, oferecendo uma alternativa mais econômica para estes tratamentos (FALCHI-CARVALHO et al., 2023; LUAN et al., 2023).

Devido a isso, a PAP é uma alternativa viável ao modo tradicional de tratar sintomas continuamente com medicação diária. A PAP geralmente utiliza doses únicas ou poucas doses de psicodélicos para induzir mudanças positivas e duradouras na saúde mental (SCHENBERG, 2018). Essa abordagem pode mitigar os problemas de adesão e polifarmácia, comuns na psiquiatria convencional, além de reduzir o risco de dependência e efeitos colaterais associados ao uso crônico de medicamentos psicotrópicos (AOKI et al., 2023; CHAPMAN; HORNE, 2013; JAUHAR et al., 2019; KUKREJA et al., 2013).

5 CONCLUSÃO

O diferencial mais proeminente da PAP é a combinação de psicofarmacologia de efeitos agudos com intervenções psicoterapêuticas. Essa abordagem aproveita a flexibilidade psicológica proporcionada pela experiência subjetiva induzida pelas substâncias psicodélicas, que pode facilitar a reestruturação de padrões de pensamento e promover insights terapêuticos profundos. Em paralelo, os psicodélicos têm mostrado um alto potencial de neuroplasticidade, o que oferece substratos para a consolidação neurobiológica desses novos insights, permitindo uma reorganização mais adaptativa das redes cerebrais.

Portanto, a PAP representa um avanço significativo em Psiquiatria Intervencionista, oferecendo uma alternativa eficaz e bem tolerada aos tratamentos atuais, com participação ativa do sujeito em seu processo terapêutico. Com sua capacidade de proporcionar uma abordagem pontual que combina e integra aspectos farmacológicos e psicoterápicos, aos moldes de um procedimento intervencionista, a PAP pode ajudar principalmente no aspecto terapêutico da atual crise na psiquiatria, oferecendo novas perspectivas para o tratamento de diversos transtornos. A continuidade da pesquisa e o progresso nas fases de execução dos ensaios clínicos são essenciais para consolidar esse paradigma intervencionista emergente.

REFERÊNCIAS

- ABBAR, M. et al. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. **BMJ**, v. 376, p. e067194, 2 fev. 2022.
- ADAY, J. S. et al. Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 113, p. 179–189, jun. 2020.
- ADAY, J. S. et al. Psychedelic Commercialization: A Wide-Spanning Overview of the Emerging Psychedelic Industry. 16 ago. 2023.
- AGIN-LIEBES, G. I. et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 155–166, 9 jan. 2020.
- ANDREWS-HANNA, J. R.; SMALLWOOD, J.; SPRENG, R. N. The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1316, n. 1, p. 29–52, 6 fev. 2014.
- AOKI, Y. et al. Adherence to Medication in Psychiatric Disorders. **Springer eBooks**, p. 1–30, 1 jan. 2023.
- APPELBAUM, L. G. et al. Synaptic plasticity and mental health: methods, challenges and opportunities. **Neuropsychopharmacology**, p. 1–8, 9 jul. 2022.
- ARIAS, D.; SAXENA, S.; VERGUET, S. Quantifying the global burden of mental disorders and their economic value. **eClinicalMedicine**, v. 54, p. 101675, 28 set. 2022.
- BARBER, G. S.; AARONSON, S. T. The Emerging Field of Psychedelic Psychotherapy. **Current Psychiatry Reports**, v. 24, n. 10, 21 set. 2022.
- BARKER, S. A.; MCILHENNY, E. H.; STRASSMAN, R. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. **Drug Testing and Analysis**, v. 4, n. 7-8, p. 617–635, 28 fev. 2012.
- BARRETT, F. S. et al. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 10 fev. 2020.
- BARRETT, F. S.; GRIFFITHS, R. R. Classic Hallucinogens and Mystical Experiences: Phenomenology and Neural Correlates. **Curr Top Behav Neurosci**, v. 36, p. 393-430, 2018.
- BARRETT, F. S.; PRELLER, K. H.; KAELEN, M. Psychedelics and music: neuroscience and therapeutic implications. **International Review of Psychiatry**, v. 30, n. 4, p. 350–362, 4 jul. 2018.
- BEAUDEQUIN, D. et al. Relationships between reduction in symptoms and restoration of function and wellbeing: Outcomes of the Oral Ketamine Trial on Suicidality (OKTOS). **Psychiatry Research**, v. 305, p. 114212, 1 nov. 2021.

BELOUIN, S. J.; HENNINGFIELD, J. E. Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. **Neuropharmacology**, v. 142, p. 7-19, nov. 2018.

BRAUER, R. et al. Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008–19: a longitudinal study. **The Lancet Psychiatry**, v. 8, n. 12, p. 1071–1082, dez. 2021.

BRENNAN, W.; BELSER, A. B. Models of Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Contemporary Assessment and an Introduction to EMBARK, a Transdiagnostic, Trans-Drug Model. **Frontiers in Psychology**, v. 13, 2 jun. 2022.

CALDER, A. E.; HASLER, G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. **Neuropsychopharmacology**, v. 48, n. 48, p. 1–9, 19 set. 2022.

CARHART-HARRIS, R. L. et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 6, p. 2138–2143, 23 jan. 2012.

CARHART-HARRIS, R. L. et al. Psychedelics and the essential importance of context. **Journal of Psychopharmacology**, v. 32, n. 7, p. 725-731, 2018.

CAROD-ARTAL, F. J. Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. **Neurologia (Barcelona, Spain)**, v. 30, n. 1, p. 42–9, 2015.

CAVARRA, M. et al. Psychedelic-Assisted Psychotherapy—A Systematic Review of Associated Psychological Interventions. **Frontiers in Psychology**, v. 13, 10 jun. 2022.

CHAPMAN, S. C. E.; HORNE, R. Medication nonadherence and psychiatry. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 26, n. 5, p. 446–452, set. 2013.

CONWAY, C. R.; SACKEIM, H. A. Interventional Psychiatry: The revolution has arrived. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 2022.

CROTTY, K. et al. Psychotherapies for the treatment of borderline personality disorder: A systematic review. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, 30 out. 2023.

DAWS, R. E. et al. Increased Global Integration in the Brain after Psilocybin Therapy for Depression. **Nature Medicine**, v. 28, n. 4, p. 844–851, 11 abr. 2022.

DE LA TORRE, R. et al. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 26, n. 2, p. 137–144, 1 abr. 2004.

DECO, G. et al. Whole-Brain Multimodal Neuroimaging Model Using Serotonin Receptor Maps Explains Non-linear Functional Effects of LSD. **Current Biology**, v. 28, n. 19, p. 3065-3074.e6, 8 out. 2018.

ERKIZIA-SANTAMARÍA, I. et al. Serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2c} and 5-HT_{1A} receptor involvement in the acute effects of psilocybin in mice. In vitro pharmacological profile

and modulation of thermoregulation and head-twitch response. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 154, p. 113612, 1 out. 2022.

FALCHI-CARVALHO, M. et al. Safety and tolerability of inhaled N,N-Dimethyltryptamine (BMND01 candidate): A phase I clinical trial. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, v. 80, p. 27–35, 22 dez. 2023.

FEULNER, L. et al. Efficacy and Safety of Psychedelics in Treating Anxiety Disorders. **The Ochsner journal**, v. 23, n. 4, p. 315–328, 1 jan. 2023.

GARDNER, J. et al. Psychedelic-assisted therapies: The past, and the need to move forward responsibly. **International Journal of Drug Policy**, v. 70, p. 94–98, ago. 2019.

GASSER, P.; KIRCHNER, K.; PASSIE, T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 57–68, 11 nov. 2015.

GATTUSO, J. J. et al. Default Mode Network Modulation by Psychedelics: A Systematic Review. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 26, n. 3, p. 155-188, mar. 2023.

GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Psychiatry**, v. 9, n. 2, p. 137–150, jan. 2022.

GOODWIN, G. M. et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. **The New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 18, p. 1637-1648, nov. 2022.

GORMAN, I. et al. Psychedelic Harm Reduction and Integration: A Transtheoretical Model for Clinical Practice. **Frontiers in Psychology**, v. 12, n. 12, 15 mar. 2021.

GOTZSCHE, P. C.; YOUNG, A. H.; CRACE, J. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? **BMJ**, v. 350, n. may12 7, p. h2435–h2435, 12 maio 2015.

GREENHALGH, T.; THORNE, S.; MALTERUD, K. Time to challenge the spurious hierarchy of systematic over narrative reviews? **European Journal of Clinical Investigation**, v. 48, n. 6, p. e12931, 16 abr. 2018.

GREENWAY, K. T. et al. Integrating psychotherapy and psychopharmacology: psychedelic-assisted psychotherapy and other combined treatments. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 13, n. 6, p. 1–15, 1 jun. 2020.

GRIBKOFF, V. K.; KACZMAREK, L. K. The Difficult Path to the Discovery of Novel Treatments in Psychiatric Disorders. **Advances in neurobiology**, p. 255–285, 1 jan. 2023.

GRIECO, S. F. et al. Psychedelics and Neural Plasticity: Therapeutic Implications. **The Journal of Neuroscience**, v. 42, n. 45, p. 8439–8449, 9 nov. 2022.

GRIFFITHS, R. R. et al. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 187, n. 3, p. 268-283, ago. 2006.

GRIFFITHS, R. R. et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1181–1197, 30 nov. 2016.

GROB, C. S. et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 1, p. 71, 3 jan. 2011.

GRÜNDER et al. Treatment with psychedelics is psychotherapy: beyond reductionism. **The Lancet Psychiatry**, 1 dez. 2023.

HALBERSTADT, A. L. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. **Behavioural Brain Research**, v. 277, p. 99–120, jan. 2015.

HORTON, D. M.; MORRISON, B.; SCHMIDT, J. Systematized Review of Psychotherapeutic Components of Psilocybin-Assisted Psychotherapy. **American Journal of Psychotherapy**, v. 74, n. 4, p. 140-149, Dec. 2021.

HOWES, O. D.; THASE, M. E.; PILLINGER, T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. **Molecular Psychiatry**, v. 27, n. 1, 13 jul. 2021.

JACHIMOWSKI, A; KUCIA, K. Classical psychedelics in psychiatry – renaissance of interest and therapeutic perspectives. **Psychiatria Polska**, v. 57, n. 3, p. 657–670, 30 jun. 2023.

JAUHAR, S. et al. Antidepressants, withdrawal, and addiction; where are we now? **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 6, p. 655–659, 21 maio 2019.

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

JOHNSON, M.; RICHARDS, W.; GRIFFITHS, R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. **Journal of Psychopharmacology**, v. 22, n. 6, p. 603–620, 30 maio 2008.

KAŁUŻNA, A. et al. Being no one, being One: The role of ego-dissolution and connectedness in the therapeutic effects of psychedelic experience. **Journal of Psychedelic Studies**, v. 6, n. 2, p. 111–136, 23 set. 2022.

KAYS, J. L.; HURLEY, R. A.; TABER, K. H. The Dynamic Brain: Neuroplasticity and Mental Health. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 24, n. 2, p. 118–124, jan. 2012.

KELMENDI, B. et al. Psychedelics. **Curr Biol**, v. 32, n. 2, p. R63-R67, Jan. 2022.

KUKREJA et al. Polypharmacy in psychiatry: A review. **Mens Sana Monographs**, v. 11, n. 1, p. 82, 2013.

KWAN, A. C. et al. The neural basis of psychedelic action. **Nature Neuroscience**, v. 25, n. 11, p. 1407–1419, 24 out. 2022.

LEBEDEV, A. V. et al. Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. **Human Brain Mapping**, v. 36, n. 8, p. 3137–3153, 22 maio 2015.

LEICHSENDRING, F. et al. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. **World Psychiatry**, v. 21, n. 1, p. 133–145, 11 jan. 2022.

LEONE, L. et al. Psychedelics and Evidence-based Psychotherapy: A Systematic Review with Recommendations for Advancing Psychedelic Therapy Research. **Psychiatr Clin North Am**, v. 47, n. 2, p. 367-398, jun. 2024.

LETHEBY, C.; GERRANS, P. Self unbound: ego dissolution in psychedelic experience. **Neuroscience of Consciousness**, v. 2017, n. 1, 1 jan. 2017.

LIM, G. Y., et al. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. **Scientific Reports**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 1-10, 2018.

LÓPEZ-GIMÉNEZ, J. F.; GONZÁLEZ-MAESO, J. Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways. **Current topics in behavioral neurosciences**, v. 36, p. 45–73, 2018.

LUAN, L. X. et al. Psychological and physiological effects of extended DMT. **Journal of Psychopharmacology**, 28 out. 2023.

LY, C. et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. **Cell Reports**, v. 23, n. 11, p. 3170–3182, jun. 2018.

LY, C. et al. Transient Stimulation with Psychoplastogens Is Sufficient to Initiate Neuronal Growth. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 4, n. 2, 21 set. 2020.

MAJIĆ, T. et al. [Psychotherapy with Adjuvant use of Serotonergic Psychoactive Substances: Possibilities and Challenges]. **Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie**, v. 85, n. 7, p. 383–392, 1 jul. 2017.

MCCULLOCH, D. E-WEN. et al. Lasting effects of a single psilocybin dose on resting-state functional connectivity in healthy individuals. **Journal of Psychopharmacology**, v. 36, n. 1, p. 026988112110264, 30 jun. 2021.

MCINTYRE, R. S. et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. **World Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 394–412, 15 set. 2023.

MITCHELL, J. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study Assessing Efficacy and Safety of MDMA-Assisted Therapy for the Treatment of Severe PTSD. **Biological Psychiatry**, v. 89, n. 9, p. S105, maio 2021.

MOLINER, R. et al. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. **Nature Neuroscience**, v. 26, n. 6, p. 1032–1041, 1 jun. 2023.

MONCRIEFF, J. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. **Mol Psychiatry**, Jul. 2022.

NICHOLS, D. E. Psychedelics. **Pharmacological Reviews**, v. 68, n. 2, p. 264–355, 3 fev. 2016.

NICHOLS, D. E.; WALTER, H. The History of Psychedelics in Psychiatry. **Pharmacopsychiatry**, v. 54, n. 4, 7 dez. 2020.

OSMOND, H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 66, n. 3, p. 418–434, 14 mar. 1957.

PADBERG, F. et al. Interventional Psychiatry: The Elephants in the Room. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 2022.

PALHANO-FONTES, F. et al. The Psychedelic State Induced by Ayahuasca Modulates the Activity and Connectivity of the Default Mode Network. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0118143, 18 fev. 2015.

PETRI, G. et al. Homological scaffolds of brain functional networks. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 11, n. 101, p. 20140873, 6 dez. 2014.

PHELPS, J. Developing Guidelines and Competencies for the Training of Psychedelic Therapists. **Journal of Humanistic Psychology**, v. 57, n. 5, p. 450–487, 29 jun. 2017.

PLESSEN, C. Y. et al. Exploring the efficacy of psychotherapies for depression: a multiverse meta-analysis. **BMJ Ment Health**, v. 26, n. 1, 1 fev. 2023.

PRELLER, K. H. et al. Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT_{2A} receptor. **eLife**, v. 7, 25 out. 2018.

PRELLER, K. H.; VOLLENWEIDER, F. X. Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. **Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs**, v. 36, p. 221–256, 2016.

RASMUSSEN, S. A.; GOODMAN, W. K. The prefrontal cortex and neurosurgical treatment for intractable OCD. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 1, p. 349–360, jan. 2022.

REIFF, C. M. et al. Psychedelics and psychedelic-assisted Psychotherapy. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 5, p. 391–410, 26 fev. 2020.

ROMEO, B. et al. Safety and risk assessment of psychedelic psychotherapy: a meta-analysis and systematic review. **Psychiatry research**, v. 335, p. 115880–115880, 1 maio 2024.

ROSS, S. et al. Acute and Sustained Reductions in Loss of Meaning and Suicidal Ideation Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Psychiatric and Existential Distress in Life-Threatening Cancer. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 4, n. 2, 18 mar. 2021.

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

RUCKER, J. J. H.; ILIFF, J.; NUTT, D. J. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. **Neuropharmacology**, v. 142, p. 200-218, nov. 2018.

SCHENBERG, E. E. Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Paradigm Shift in Psychiatric Research and Development. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 733, 2018.

SCHLAG, A. K. et al. Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. **Journal of Psychopharmacology**, v. 36, n. 3, 2 fev. 2022.

SHAFIEE, A. et al. The effect of psychedelics on the level of brain-derived neurotrophic factor: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychopharmacology** (Oxford, England), p. 2698811241234247, 22 fev. 2024.

SOLMI, M. et al. A century of research on psychedelics: A scientometric analysis on trends and knowledge maps of hallucinogens, entactogens, entheogens and dissociative drugs. **European Neuropsychopharmacology**, v. 64, p. 44–60, nov. 2022.

STOLIKER, D. et al. Neural Mechanisms and Psychology of Psychedelic Ego Dissolution. **Pharmacological Reviews**, v. 74, n. 4, p. 876–917, 30 set. 2022.

SUKHERA, J. Narrative Reviews: Flexible, Rigorous, and Practical. **Journal of Graduate Medical Education**, v. 14, n. 4, p. 414–417, 1 ago. 2022.

TAGLIAZUCCHI, E. et al. Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution. **Current Biology**, v. 26, n. 8, p. 1043–1050, abr. 2016.

TULLIS, P. The Rise of Psychedelic Psychiatry. **Nature**, v. 589, p. 506-509, jan. 2021. Disponível em: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-00187-9/d41586-021-00187-9.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2023.

VAMVAKOPOULOU, I. A. et al. Mescaline: The forgotten psychedelic. **Neuropharmacology**, v. 222, p. 109294, out. 2022.

VARGAS, M. V. et al. Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. **Science**, v. 379, n. 6633, p. 700-706, feb. 2023.

VOLLENWEIDER, F. X.; PRELLER, K. H. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 21, n. 11, p. 611-624, nov. 2020.

WATTS, R.; LUOMA, J. B. The use of the psychological flexibility model to support psychedelic assisted therapy. **Journal of Contextual Behavioral Science**, v. 15, p. 92–102, jan. 2020.

WILLIAMS, N. R. et al. Interventional Psychiatry: How Should Psychiatric Educators Incorporate Neuromodulation into Training? **Academic Psychiatry**, v. 38, n. 2, p. 168–176, 20 fev. 2014a.

WILLIAMS, N. R. et al. Interventional Psychiatry: why now? **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 75, n. 08, p. 895–897, 26 ago. 2014b.

WHO. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization, 2008.

YADEN, D. B.; GRIFFITHS, R. R. The Subjective Effects of Psychedelics Are Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 4, n. 2, 10 dez. 2020.

YAO, Y. et al. Efficacy and safety of psychedelics for the treatment of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. **Psychiatry research** (Print), p. 115886–115886, 1 mar. 2024.