

Uso da psilocibina no tratamento de transtornos psiquiátricos: Revisão da literatura

Use of psilocybin in the treatment of psychiatric disorders: Literature review

Uso de psilocibina en el tratamiento de trastornos psiquiátricos: Revisión de la literatura

Recebido: 29/01/2024 | Revisado: 05/02/2024 | Aceitado: 06/02/2024 | Publicado: 09/02/2024

Gabriella Brandão Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0319-0974>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: gabriellateixeira84@gmail.com

Ana Cláudia de Brito Passos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7837-5978>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: claudiab@ufc.br

Beatriz Valentim Farias

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1543-8210>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: btr98v@gmail.com

Ana Beatriz Cavalcanti Fernandes Girão

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0451-9956>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: anabgirao@gmail.com

Larissa da Silva Marçal

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0308-8211>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: larissam.silva10@gmail.com

Ketsya Oliveira dos Santos Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8120-9928>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: ketsya12@gmail.com

Maria Augusta Drago Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6767-1659>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: augusta_drago@yahoo.com.br

Resumo

Objetivo: Descrever as informações disponíveis na literatura acerca do uso da psilocibina no tratamento de transtornos psiquiátricos, seus mecanismos de ação e toxicidade, dentre outras informações relevantes sobre a temática. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, que permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais acerca de um determinado assunto. As buscas ocorreram entre os meses de setembro e dezembro de 2023, nas bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO e Google Acadêmico. A análise crítica dos estudos e a síntese dos dados bibliográficos foram realizadas de forma descritiva, agrupados por tópicos pertinentes ao assunto estudado. **Resultados:** Na literatura observam-se estudos que relacionam psilocibina a melhora dos sintomas de depressão e ansiedade, tendo em vista seu mecanismo de ação, pois a psilocibina atua principalmente como agonista do receptor 5-HT_{2A}, agindo no sistema serotoninérgico amplificando a ação da serotonina na fenda sináptica e promovendo alterações qualitativas e quantitativas do funcionamento cerebral. Quanto à avaliação da toxicidade dessa substância, a psilocibina é geralmente considerada de baixa toxicidade, não gerando dependência física. **Conclusão:** Ante o exposto, verifica-se um potencial desse alucinógeno para o tratamento de transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade. Porém, ainda são necessários mais estudos para melhor entender a eficácia da psilocibina, seus riscos e benefícios, bem como verificar aspectos regulatórios e protocolos para seu uso seguro e racional.

Palavras-chave: Transtornos mentais; Psilocibina; Alucinógenos; Psiquiatria.

Abstract

Objective: To describe the information available in the literature regarding the use of psilocybin in the treatment of psychiatric disorders, its mechanisms of action and toxicity, as well as other relevant data on the subject. **Methodology:** This paper presents a narrative review of the literature, which allows for the synthesis of multiple studies, thus enabling general conclusions about a particular subject. The searches took place between the months of September and December of 2023, in the following databases: PubMed, Virtual Health Library, SciELO and Google Scholar. The critical analysis of the studies and the synthesis of bibliographic data were performed descriptively, grouped in topics relevant to the studied subject. **Results:** Given its mechanism of action – psilocybin acts mainly as

an agonist of the 5-receptorHT2A, acting in the serotonergic system, amplifying the action of serotonin in the synaptic cleft and promoting qualitative and quantitative changes in brain function –, several studies relate psilocybin to the improvement of symptoms of depression and anxiety. As for the evaluation of the toxicity of this substance, psilocybin is generally considered of low-toxicity, not generating physical dependence. Conclusion: Considering the above, there is potential for this hallucinogen in the treatment of psychiatric disorders, such as depression and anxiety. However, more studies are still needed to better understand the efficacy of psilocybin, its risks and benefits, as well as to verify regulatory aspects and protocols for its safe and rational use.

Keywords: Mental disorders; Psilocybin; Hallucinogens; Psychiatry.

Resumen

Objetivo: Describir las informaciones disponibles en la literatura acerca del uso de la psilocibina en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, mecanismos de acción y de toxicidad, entre otras informaciones relevantes sobre la temática. **Metodología:** Se trata de una revisión de literatura narrativa, que permite la síntesis de múltiples estudios publicados y posibilita conclusiones generales acerca de un determinado objeto. Las búsquedas ocurrieron entre los meses de septiembre y diciembre de 2023, en las bases de datos: PubMed, Biblioteca Virtual en Salud, SciELO y Google Académico. El análisis crítico de los estudios y la síntesis de los datos bibliográficos fueron realizados de forma descriptiva, agrupados por temas pertinentes al tema estudiado. **Resultados:** En la literatura se observan estudios que relacionan psilocibina con la mejora de los síntomas de la depresión y ansiedad, teniendo en cuenta su mecanismo de acción, pues la psilocibina actuará principalmente como agonista del receptor 5-HT_{2A}, actuando en el sistema serotoninérgico amplificando la acción de la serotonina en la hendidura sináptica y promoviendo alteraciones cualitativas y cuantitativas del funcionamiento cerebral. En cuanto a la evaluación de la toxicidad de esta sustancia, la psilocibina se considera generalmente de baja toxicidad, no genera dependencia física. **Conclusión:** Ante lo expuesto, se verifica un potencial de ese alucinógeno para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, como depresión y ansiedad. Sin embargo, aún son necesarios más estudios para entender mejor la eficacia de la psilocibina, sus riesgos y beneficios, así como verificar aspectos regulatorios y protocolos para su uso seguro y racional.

Palabras clave: Trastornos mentales; Psilocibina; Alucinógenos; Psiquiatría.

1. Introdução

Um estudo publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) apontou que o Brasil é o país da América Latina com o maior número de casos de transtorno de depressão. Esse transtorno, por sua vez, é caracterizado por tristeza e perda de interesse em atividades cotidianas, associadas a sentimento de culpa e baixa autoestima. Os transtornos depressivos são considerados problemas de saúde pública e podem durar por muito tempo, afetando a capacidade do indivíduo de lidar com as atividades do cotidiano, e, em casos mais sérios, podem levar ao suicídio (WHO, 2017).

Apesar da gravidade dos sintomas da depressão, esse transtorno apresenta tratamentos efetivos, que podem ser realizados por diferentes abordagens, como o tratamento farmacológico e o psicoterapêutico. Uma abordagem inovadora para o tratamento da depressão tem sido a utilização do Spravato®, um medicamento na forma de spray intranasal, composto por cloridrato de escetamina, a primeira substância alucinógena sintetizada em laboratório, a ser liberada para o uso terapêutico no Brasil, em casos de depressão resistente a tratamentos convencionais (Anvisa, 2022; Psiuk et al., 2022). No cenário mundial, tem sido discutida a utilização de “terapias inovadoras” com alucinógenos, como a psilocibina, para transtornos mentais (Lowe et al., 2021). Na Austrália, por exemplo, a Agência Reguladora de Medicamentos do país aprovou, no início de 2023, o uso terapêutico da psilocibina para a realização de pesquisa clínica, envolvendo indivíduos com depressão resistente a tratamentos usuais (Therapeutic Goods Administration, 2023).

As substâncias psicoativas, alucinógenas ou psicodélicas são definidas como compostos químicos que, em doses não tóxicas, atuam causando mudança de percepção, no pensamento e no estado de ânimo. Essas substâncias são responsáveis por causar alucinação, que é considerada uma sensação subjetiva que não corresponde a estímulos externos, ou seja, percepções elaboradas pela mente, e, apesar de parecerem reais, não são. As alucinações podem ser manifestadas por meio de alterações visuais, auditivas, olfativas, gustativas e táteis.

A psilocibina, é uma substância alucinógena clássica de origem natural, derivada de fungos do gênero *Psilocybe*, que apesar de ser utilizada de forma recreativa devido as suas propriedades alucinógenas, é, agora, objeto de estudo da

farmacologia no tratamento de transtornos psiquiátricos, como a depressão resistente a medicamentos (Oga et al., 2021; Goel & Zilate, 2022).

Diante deste contexto, a presente revisão versa sobre o uso da psilocibina no tratamento dos transtornos psiquiátricos, apresentando informações disponíveis na literatura sobre seus mecanismos de ação, sua toxicidade e outras consideradas relevantes sobre a temática.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma Revisão Narrativa de Literatura, que se propõe a descrever o desenvolvimento de determinado assunto, colaborando com a estruturação de novas perspectivas sobre a temática mediante análise e interpretação da produção científica existente. Essa síntese de conhecimentos a partir da descrição de temas abrangentes favorece a identificação de lacunas de conhecimento para subsidiar a realização de novas pesquisas (Galvão & Pereira, 2022).

As buscas foram realizadas tendo como base as plataformas do Publisher Medline (Pubmed), Biblioteca Virtual em Saúde, Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Google acadêmico, tendo como palavras-chaves “Alucinógenos”, “Transtornos Mentais”, “Psilocibina” e “Tratamento” durante os meses de setembro a dezembro de 2023. Os critérios de inclusão foram artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, disponibilizados na íntegra e de livre acesso, associados às palavras chaves. Os critérios de exclusão foram artigos que não atendiam aos critérios de data de publicação, plataformas de visualização pagas e fora do contexto relacionado ao tema.

3. Resultados e Discussão

3.1 Pesquisas e descobertas recentes sobre o uso de psilocibina

Há muito tempo, as sociedades indígenas empregam psicodélicos clássicos em seus ritos. Por sua parte, a psilocibina, durante séculos, tem sido utilizada pelos povos indígenas na América Central e na América Sul, para promover experiências espirituais em cerimoniais (Goel & Zilate, 2022).

Em 1957, Albert Hoffman recebeu em seu laboratório uma amostra de um cogumelo alucinógeno da espécie *Psilocybe mexicana*. A partir disso, com auxílio de outros colegas, a psilocibina foi isolada, sua estrutura molecular elucidada e, em 1958, sua primeira síntese foi feita em laboratório (Nichols, 2020). Nesse contexto, os estudos sobre os efeitos biológicos desta molécula poderiam ter ocorrido de forma mais aprofundada, no entanto, o uso recreativo de psicodélicos, como a psilocibina, se tornou comum nos indivíduos pertencentes a cultura “Hippie” nos Estados Unidos, levando a sua estigmatização. Por consequência, a inovação científica e novas descobertas terapêuticas foram dificultadas. Porém, o cenário atual é positivo para novas pesquisas e descobertas nessa área (Lowe et al., 2021).

Estudos recentes têm indicado o potencial da psilocibina na psiquiatria devido a sua atuação em estruturas cerebrais, como amígdala e hipocampo. Assim, em um estudo realizado por Kraehenmann et al. (2015), a psilocibina (0,16 mg/kg) ou placebo foi administrado de forma aleatória em 25 voluntários saudáveis. Após a administração da psilocibina foi verificado que a reatividade da amígdala a estímulos negativos e neutros foi menor quando comparada ao grupo que recebeu o placebo. Essa atenuação de estímulos negativos foi relacionada ao aumento do estado de humor positivo entre os indivíduos que fizeram uso da psilocibina.

Além disso, segundo estudos realizados em modelos animais, a psilocibina leva, de forma dose-dependente, à expressão de inúmeros genes no córtex pré-frontal e hipocampo, que estão relacionados com a plasticidade sináptica no cérebro de rato, que foi o modelo animal utilizado (Jefsen et al., 2021).

Um ensaio clínico duplo cego e controlado com placebo, com 29 participantes que manifestavam ansiedade e depressão relacionadas ao câncer, foi realizado por Ross et al. (2016). Os pacientes foram escolhidos aleatoriamente para

receber psilocibina em dose única (0,3 mg/kg) ou niacina, em tratamento conjunto à psicoterapia. No total, 15 pacientes receberam niacina (grupo controle) e 16 receberam psilocibina. Os resultados desse estudo indicaram que a psilocibina produziu melhorias imediatas, substanciais e sustentadas na ansiedade e na depressão dos pacientes e diminuiu a desesperança que é bastante comum aos pacientes com diagnóstico de câncer.

Um outro estudo, de fase II, duplo-cego, com 233 indivíduos diagnosticados com depressão resistente a medicação, foi realizado por Goodwin et al. (2023). Dentre os participantes, foram escolhidos aleatoriamente aqueles que iriam receber psilocibina em dose única de 25 mg, 10 mg ou 1 mg (controle), que foi administrada juntamente com apoio psicológico realizado por terapeutas treinados. Os resultados obtidos demonstraram que, em comparação com a dose de 1 mg (controle), a psilocibina foi capaz de reduzir a ansiedade e os sintomas da depressão, além de contribuir para o aumento da qualidade de vida dos pacientes. Por sua vez, a dose de 10 mg, produziu esses efeitos, mas não foram tão significativos quanto aqueles manifestados pelos pacientes que receberam a dose de 25 mg.

Indo além dos estudos anteriores, Carhart-Harris et al. (2021) compararam a psilocibina não a um placebo, mas a um antidepressivo, o escitalopram, utilizado para o tratamento do transtorno depressivo maior moderado a severo. Nesse estudo, os resultados demonstraram que houve redução dos sintomas da depressão com o escitalopram e com a psilocibina. Contudo, em comparação ao escitalopram, a redução dos sintomas foi ligeiramente maior no grupo da psilocibina, apesar de a diferença não ter sido significativa sob análise estatística.

Psiuk et al., 2022, em uma revisão sistemática, abordaram a psilocibina e a escetamina no contexto de tratamento da depressão. Conforme referido anteriormente no presente estudo, a escetamina, uma substância alucinógena sintética, foi recentemente aprovada para esse uso terapêutico no Brasil. Os resultados da análise dos estudos selecionados demonstraram que tanto a escetamina quanto a psilocibina produzem efeitos de manifestação rápida e de longo prazo ao reduzir os sintomas da depressão e, conforme relato desses autores, após a superação de algumas limitações percebidas, essas substâncias poderão ser novos agentes antidepressivos disponíveis no futuro.

Ressalta-se que na literatura, observa-se uma quantidade muito grande de estudos que relacionam a psilocibina à melhora dos sintomas da depressão (Agin-Liebes et al., 2020; Anderson et al., 2020; Carhart-Harris et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2018; Davis et al., 2021; Goodwin et al., 2023; Gukasyan et al., 2022; Ross et al., 2016).

O ressurgimento de ensaios clínicos envolvendo a psilocibina no século 21 também produziu resultados promissores com respeito ao tratamento de transtornos devido ao uso de substâncias psicoativas (adição) e transtornos de humor em fim de vida (Ziff et al., 2022). Griffiths et al. (2016), por exemplo, demonstraram que em pacientes com câncer que manifestavam depressão e ansiedade, os quais receberam a psilocibina em doses altas, em condições de suporte, foi observada melhora do humor, com redução da depressão e ansiedade, bem como da angústia psicológica e de pensamentos suicidas.

Diante do que foi exposto, verifica-se um potencial desse alucinógeno para o tratamento de transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade. Porém, ainda são necessários mais estudos para melhor entender a eficácia da psilocibina, seus riscos e benefícios.

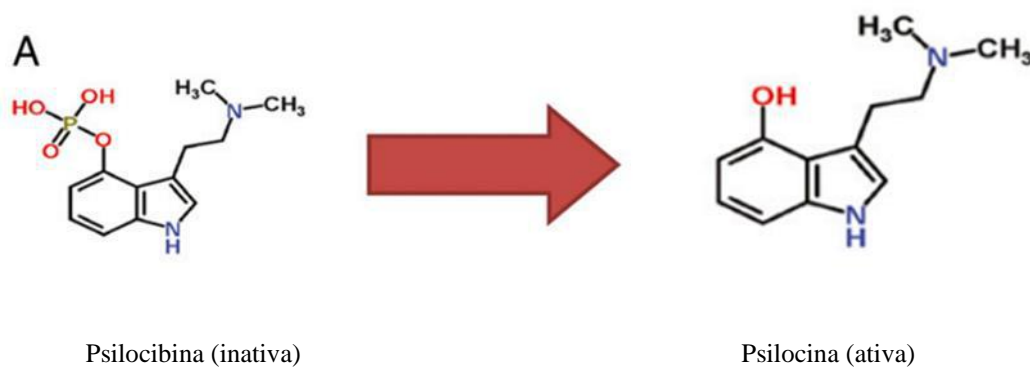
3.2 Mecanismo de ação

Considerando a semelhança com as estruturas químicas dos neurotransmissores 5-hidroxitriptamina (5-HT) e noradrenalina, as substâncias alucinógenas podem ser divididas em dois grupos. Um deles é constituído pelas substâncias que apresentam em sua estrutura química um núcleo indoletilamina semelhante ao da 5-HT, como a psilocibina e a dietilamina do ácido lisérgico (LSD) e o outro é formado pelas substâncias que têm um núcleo feniletilamina semelhante ao da norepinefrina como a mescalina (Oga et al, 2021).

A psilocibina (pró-fármaco) precisa ser ativada por meio de biotransformação, convertendo-se em psilocina, conforme

demonstrado na Figura 1 (Lee & Roth, 2012).

Figura 1 – Estrutura química da psilocibina e psilocina.



Fonte: Lee e Roth (2012).

Embora a farmacologia de alucinógenos clássicos como a psilocina e o LSD seja complexa, os resultados obtidos a partir de diferentes estudos sustentam a hipótese de que essas substâncias induzem alterações de humor e de percepção por meio da modulação dos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e glutamatérgico (Goel & Zilate, 2022). Ademais, sua atuação por meio dos receptores 5-HT_{2A} expressos nas estruturas cerebrais frontal e paralímbica (envolvidas no processamento e regulação emocional, introspecção e interocepção) parecem ser centrais para a produção desses efeitos (Lee & Roth, 2012; Perkins et al., 2021).

Existe consenso em relação às ações farmacológicas dos alucinógenos clássicos, contudo, os mecanismos neuronais responsáveis por suas ações psicodélicas permanecem controversos. Alguns investigadores observaram que alucinógenos do grupo da psilocibina e do LSD podem aumentar a atividade neuronal piramidal, por meio da ativação da sinalização do receptor de serotonina 5-HT_{2A}. No entanto, os receptores 5-HT_{2A} também foram encontrados em interneurônios GABAérgicos e, de fato, observou-se que os agonistas de 5-HT_{2A} também podem aumentar a atividade neuronal inibitória. Juntas, essas descobertas sugerem que as ações dos alucinógenos, como a psilocibina, podem resultar da mistura de ambas as ações, excitatória (por exemplo, piramidal) e inibitória (por exemplo, GABAérgica interneural), nos circuitos neuronais (Lee & Roth, 2012).

Foi demonstrado que a psilocibina diminui a atividade neuronal em regiões-chave do cérebro implicadas nas ações alucinógenas das substâncias químicas. Além disso, parece que a psilocibina diminui a “conectividade” cerebral, medida por meio de interação fármaco-fisiológica (Carhart-Harris et al., 2012; Goel & Zilate, 2022). Tais achados apresentam-se como um desafio, pois provocam muitos modelos sobre as ações dos alucinógenos, que há muito tempo, têm focado principalmente na capacidade dos alucinógenos de aumentar a neurotransmissão excitatória e a atividade neuronal de modo geral no cérebro Lee & Roth (2012).

Perkins et al. (2021), baseado na revisão de vários estudos, relata que a ativação de receptor da serotonina induz a síntese do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF do inglês Brain-Derived Neurotrophic Factor), bem como reduz a atividade da amígdala e da rede cerebral padrão ou rede de modo padrão (DMN, do inglês Default Mode Network). Esses efeitos são propostos para aliviar a conectividade da rede cerebral disfuncional, que é evidente em muitos transtornos psiquiátricos, inclusive os transtornos devido ao uso de substâncias psicoativas. Além disso, Ly et al. (2018) demonstraram que os psicodélicos podem promover plasticidade, tanto estrutural como funcional, no córtex pré-frontal, com aumento robusto da neuritogênese e espinogênese, o que leva ao aumento do número de sinapses e função. Assim, de novo, esses efeitos são

altamente relevantes para o tratamento de depressão e adição, pois essas condições são associadas a disfunção do córtex pré-frontal ou atrofia neuronal.

3.3 Mecanismos psicoterapêuticos

Os psicodélicos clássicos, psilocibina, LSD e outros produzem estados de percepção sensorial intensificada e extraordinária, embora os efeitos percebidos por quem os utiliza possam ser diferentes. Outro efeito frequente atribuído a essas substâncias é uma intensa sensibilidade emocional, com memórias afetivamente carregadas que podem emergir à consciência (Breeksema et al., 2020; Lobo, 2021).

Durante as experiências, o processamento cognitivo varia entre alta velocidade e intensidade de pensamentos e períodos de grande quietude mental, com mergulho em sensações e sentimentos. Revelações impactantes para as pessoas que as vivenciam (“insights”) de caráter místico, transcendental e/ou espiritual são relativamente comuns, até entre pessoas que não tinham essa expectativa (Lobo, 2021). Neurologicamente, supõe-se que tais efeitos reflitam um renascimento da capacidade de resposta emocional com os psicodélicos medicinais, paralelamente à imagem de ressonância magnética funcional (fMRI), mostrando aumento da capacidade de resposta da amígdala ao estímulo emocional, em comparação com uma moderação ou embotamento da capacidade de resposta emocional, para estímulos negativos (Perkins et al., 2021).

Diante do exposto, este parece ser o momento de reconsiderar hipóteses de longa data relacionadas às ações de alucinógenos como a psilocibina no cérebro humano.

3.4 Toxicidade

À medida que as pesquisas avançam para explorar as ações terapêuticas da psilocibina, é igualmente importante conhecer os riscos associados a seu uso. Não é incomum a manifestação de efeitos adversos transitórios, tais como náusea, ansiedade, pânico e desorientação, associados à administração a psilocibina e outros psicodélicos clássicos (Ziff et al., 2022). No entanto, riscos psiquiátricos possíveis foram identificados para pessoas com transtorno da personalidade esquizoide, transtorno da personalidade paranoide pré-mórbido ou com história familiar de esquizofrenia (Reiff et al., 2020).

Alguns sintomas associados ao consumo de cogumelos e incluem hipertermia, rubor facial, aumento da frequência cardíaca, sudorese, dilatação das pupilas (midríase), náuseas, vômitos, dor abdominal e falta de coordenação motora (Goldberg, 2020).

Em ambientes controlados, alguns participantes que receberam a psilocibina manifestaram elevação da pressão arterial, além de desconforto gastrointestinal, incluindo náuseas e vômitos (Griffiths et al., 2016). Estudo anterior já havia demonstrado elevação da pressão arterial com o uso da psilocibina (Griffiths et al., 2011), com aumentos moderados transitórios na pressão arterial sistólica e/ou diastólica. Mas não ocorreram eventos adversos graves atribuídos à administração de psilocibina.

Evidências atuais indicam que a psilocibina não está associada com dependência física, abuso ou síndrome de abstinência, e têm toxicidade baixa (Reiff et al., 2020). A Dose Letal 50% (DL₅₀) da psilocibina para o camundongo foi estabelecida em 275 mg/kg, por via intravenosa e 420 mg/kg, por via intraperitoneal. Foi demonstrado que o coelho é mais sensível, com DL₅₀, por via intravenosa, de 13 mg/kg. Para o rato o valor da DL₅₀, por via intravenosa foi de 280 mg/kg; estima-se que uma pessoa de 60 kg precisaria ingerir até 17 kg de cogumelos frescos para que essa dose fosse alcançada (Henríquez-Hernández et al., 2023).

Com respeito à espécie humana, 30-40 mg de psilocibina é considerada uma dose elevada, sugerindo que, em comparação com os dados obtidos em animais, somos uma espécie particularmente suscetível. Em voluntários humanos, a dose tóxica não letal (DTL₀) de psilocibina foi estabelecida em 60 µg/kg (por via oral), 37 µg/kg (por via intraperitoneal) e 75 µg/kg

(por via intramuscular) (Henríquez-Hernández et al., 2023).

A psilocibina situa-se entre os psicodélicos mais potentes (apresenta efetividade em doses muito baixas) e, curiosamente, está entre aqueles com maior margem de segurança. No relato histórico por Henríquez-Hernández et al. (2023), observa-se que entre humanos, ocorreram muito poucas mortes associadas ao uso de psilocibina.

3.5 Terapia psicodélica

Evidências do potencial promissor de um novo modelo de tratamento com psicodélicos para males como depressão, ansiedade, traumas persistentes e diferentes formas de dependência a substâncias psicoativas começaram a surgir recentemente, e a maioria desses modelos, especialmente aqueles que têm se mostrado mais eficazes, são essencialmente experienciais e se baseiam no tripé substância/dose, paciente/distúrbio, ambiente/condução terapêutica (ou, em inglês, *substance, set and setting*) (Lobo, 2021).

Segundo Perkins et al. (2021), o modelo ideal para o uso terapêutico de psicodélicos envolve recursos singulares. Assim, adicionalmente às diferenças óbvias de dosagem (geralmente são administrados apenas em uma vez ou duas vezes) e abordagem (para alcançar estados alterados de consciência), esse modelo também inclui uma expansão e uma coleção não familiar de parâmetros extra farmacológicos que impactam os resultados clínicos. Ele ainda abrange o estado mental do paciente, a preparação psicológica antes da administração, a experiência e contexto de consumo durante a fase aguda (dosagem) e a qualidade do apoio psicológico e integração pós-consumo.

3.6 Desafios e regulamentações

A intensa limitação no desenvolvimento de pesquisas, estudos e ensaios clínicos fez com que a psilocibina não fosse considerada como segura ainda no ano de 1960 pela *Food and Drug Administration* (FDA), a agência regulatória dos Estados Unidos da América (EUA), em decorrência das reduzidas fontes de evidências que fomentaram sua aplicação (Johnson et al., 2018). Associados às fortes críticas expostas pela mídia e sem contar com o apoio da comunidade, os políticos responsáveis por votar sobre a liberação e autorização para pesquisas e desenvolvimento de novos medicamentos utilizando alucinógenos acabaram por vetar tais linhas de estudo (Belouin & Henningfield, 2018).

Com a tragédia da talidomida em 1962 que resultou no nascimento de bebês com graves defeitos congênitos ocasionados por esse medicamento, os EUA passaram a tornar mais rígido o controle de pesquisas, estudos e desenvolvimento de fármacos, o que deu origem à Lei de Substâncias Controladas. Como a psilocibina não estava presente na lista de medicamentos para uso terapêutico, esta foi incorporada na lista de substâncias controladas (Chhabra et al., 2005).

Atualmente, visto que em muitos países e jurisdições os alucinógenos são considerados substâncias ilícitas, a autorização para seu uso integrado a modelos psicoterápicos é um novo desafio regulatório, que demandará certo grau de inovação por parte de agências, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a FDA (Lobo, 2021). No Brasil, embora o cogumelo *Psilocibe cubensis* seja facilmente encontrado na sua forma selvagem na natureza e comercializado livremente, a psilocibina e a psilocina constam na lista F2 (das substâncias psicotrópicas de uso proscrito) da Portaria N° 344, de 12 de maio de 1998, do Ministério da Saúde, a qual aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial (Brasil, 1998). Segundo Souza (2019), a proibição do uso da psilocibina no Brasil segue contrariando as tendências globais, onde percebe-se uma mudança gradual em relação ao uso de alucinógenos com fins terapêuticos.

Sustentada em evidências consideradas satisfatórias, o uso da psilocibina recebeu da FDA, o status de “terapia inovadora” (no inglês, *breakthrough therapy*) para investigações adicionais em pacientes manifestando depressão ou transtorno depressivo maior resistente a tratamento (Lobo, 2021; Lowe et al., 2021).

Os avanços da ciência psicodélica e suas aplicações encontram resistências e interesses contrários. Assim, concepções associadas ao ideário da guerra às drogas, apesar de já superadas pela ciência, devem perdurar por longo tempo na sociedade, na mídia, na própria academia e na comunidade médica (Lobo, 2021). Ademais, o modelo de tratamento com psicodélicos, baseado na remissão dos sintomas a longo prazo, após uma ou duas administrações desses compostos, em vez de tratamentos farmacológicos diários e contínuos, mostra-se pouco atraente para a indústria farmacêutica (Perkins et al., 2021; Lobo, 2021).

Evidências estão surgindo de que o uso de substâncias psicodélicas em terapia assistida é eficaz e seguro, mas pesquisas adicionais são necessárias. O reconhecimento de limitações metodológicas dos estudos existentes, inclusive amostras de pequeno tamanho, viés de expectativa e dificuldades com o cegamento, constituem um argumento forte para o aprimoramento dos estudos controlados (Perkins et al., 2021).

4. Conclusão

O uso da psilocibina no tratamento de transtornos psiquiátricos é um tema emergente na pesquisa médica. Esta revisão aborda vários aspectos, com destaque ao potencial terapêutico da psilocibina nos transtornos de ansiedade e depressão, seu mecanismo de ação no cérebro, sua baixa toxicidade e os desafios regulatórios que cercam seu uso. Embora ainda haja necessidade de mais pesquisas, a psilocibina apresenta-se como possível opção de tratamento para condições de saúde mental resistentes a abordagens convencionais.

Caso um conjunto de evidências de investigação robustas demonstre que a terapia psicodélica é eficaz e segura, então um outro passo crucial será a regulamentação do seu uso na prática clínica, bem como na formação dos profissionais para garantir a prestação de serviços por especialistas qualificados. Importante ressaltar que o amplo uso da psilocibina no tratamento de transtornos mentais dependerá da realização de futuros ensaios clínicos rigorosos. Um quadro terapêutico e jurídico bem ponderado será crucial para que essa substância possibilite um novo cenário de tratamento e potencial mudança de paradigma no uso de alucinógenos na prática clínica.

Investigações futuras a considerar seriam a ampliação de estudos clínicos com um maior número de pacientes e metodologia bem desenhada, tendo em vista a administração da psilocibina acompanhada de psicoterapia adequada ao tratamento dos diferentes transtornos mentais para os quais os estudos atuais apontam segurança e eficácia associadas ao uso desse alucinógeno. Concomitantemente, é imprescindível o desenvolvimento de ferramentas para melhor instrumentalizar os profissionais para a aplicação dessas abordagens terapêuticas revolucionárias.

Referências

- Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., & Ross, S. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology*, 34 (2), 155-166. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916890/>. 10.1177/0269881119897615.
- Anderson, B. T., Danforth, A., Daroff, R., Stauffer, C., Ekman, E., Agin-Liebes, G., & Woolley, J. (2020). Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *EClinicalMedicine*, 27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150319/>. 10.1016/j.eclinm.2020.100538.
- Anvisa. (2022). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 676 de 28 de abril de 2022. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS n° 344, de 12 de maio de 1998. Recuperado de https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/copy_of_RDC6762022.pdf.
- Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2018). Psychedelics: where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology*, 142, 7-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476779/>. 10.1016/j.neuropharm.2018.02.018.
- Brasil. (1998). Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária n° 344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União. 15 maio 1998. Ministério da Saúde.
- Breeksema, J. J., Niemeijer, A. R., Krediet, E., Vermetten, E., & Schoevers, R. A. (2020). Psychedelic treatments for psychiatric disorders: A systematic review and thematic synthesis of patient experiences in qualitative studies. *CNS drugs*, 34, 925-946. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-020-00748-y>. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00748-y>.

- Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 2138-2143. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1119598109>. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>.
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., & Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235, 399-408. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5813086/>. 10.1007/s00213-017-4771-x.
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27210031/>. 10.1016/S2215-0366(16)30065-7.
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., & Nutt, D. J. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402-1411. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032994>. 10.1056/NEJMoa2032994.
- Chhabra, R., Kremzner, M. E., & Kiliyan, B. J. (2005). FDA policy on unapproved drug products: past, present, and future. *Annals of Pharmacotherapy*, 39(7-8), 1260-1264. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15956239/>. 10.1345/aph.1E569.
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 78(5), 481-489. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33146667/>. 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285.
- Galvão, T. F., & Pereira, M. G. (2022). Revisões sistemáticas e outros tipos de síntese: comentários à série metodológica publicada na Epidemiologia e Serviços de Saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 31. <https://www.scielo.br/j/ress/a/Y9kdcnBVqh4bHx9CBN8xHCd/?lang=pt>. <https://doi.org/10.1590/S2237-96222022000300023>.
- Goel, D. B., & Zilate, S. (2022). Potential therapeutic effects of psilocybin: a systematic review. *Cureus*, 14(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36381758/>. 10.7759/cureus.30214.
- Goldberg, S. B., Pace, B. T., Nicholas, C. R., Raison, C. L., & Hutson, P. R. (2020). The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry research*, 284, 112749. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31931272/>. 10.1016/j.psychres.2020.112749.
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Atli, M., Bennett, J. C., Croal, M., & Malievskaia, E. (2023). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 327, 120-127. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36740140/>. 10.1016/j.jad.2023.01.108.
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., McCann, U., & Jesse, R. (2011). Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology*, 218, 649-665. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21674151/>. 10.1007/s00213-011-2358-5.
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909165/>. 10.1177/0269881116675513.
- Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*, 36(2), 151-158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166158/>. 10.1177/02698811211073759.
- Henríquez-Hernández, L. A., Rojas-Hernández, J., Quintana-Hernández, D. J., & Borkel, L. F. (2023). Hofmann vs. Paracelsus: do psychedelics defy the basics of toxicology?—a systematic review of the main ergolamines, simple tryptamines, and phenylethylamines. *Toxics*, 11(2), 148. <https://www.mdpi.com/2305-6304/11/2/148>. <https://doi.org/10.3390/toxics11020148>.
- Jefsen, O. H., Elfving, B., Wegener, G., & Müller, H. K. (2021). Transcriptional regulation in the rat prefrontal cortex and hippocampus after a single administration of psilocybin. *Journal of Psychopharmacology*, 35(4), 483-493. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33143539/>. 10.1177/0269881120959614.
- Kraehenmann, R., Preller, K. H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O. G., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2015). Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biological psychiatry*, 78(8), 572-581. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322314002753>. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.010>.
- Johnson, M. W., Griffiths, R. R., Hendricks, P. S., & Henningfield, J. E. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*, 142, 143-166. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753748/>. 10.1016/j.neuropharm.2018.05.012.
- Lee, H. M., & Roth, B. L. (2012). Hallucinogen actions on human brain revealed. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 1820-1821. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22308478/>. 10.1073/pnas.1121358109.
- Lobo, F. (2021). *Os psicodélicos vão revolucionar a psiquiatria?* Central de Conteúdo. <https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/291-os-psicodelicos-vaio-revolucionar-a-psiquiatria>.
- Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Valentine, H., Grant, J., Ali, A., & Gordon, L. (2021). The therapeutic potential of psilocybin. *Molecules*, 26(10), 2948. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8156539/>. 10.3390/molecules26102948.
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell reports*, 23(11), 3170-3182. [https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(18\)30755-1.pdf](https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(18)30755-1.pdf). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>.
- Nichols, D. E. (2020). Psilocybin: From ancient magic to modern medicine. *The Journal of antibiotics*, 73(10), 679-686. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398764/>. 10.1038/s41429-020-0311-8.

Oga, S.; Camargo, M. M. A.; Batistuzzo, J. A. O. (2021). *Fundamentos de toxicologia*. (5a ed.), Atheneu.

Perkins, D., Sarris, J., Rossell, S., Bonomo, Y., Forbes, D., Davey, C., & Castle, D. (2021). Medicinal psychedelics for mental health and addiction: Advancing research of an emerging paradigm. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 55(12), 1127-1133. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33745287/> 10.1177/0004867421998785.

Psiuk, D., Nowak, E. M., Dycha, N., Łopuszańska, U., Kurzepa, J., & Samardakiewicz, M. (2022). Esketamine and Psilocybin—The Comparison of Two Mind-Altering Agents in Depression Treatment: Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11450. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36232748/>. 10.3390/ijms231911450.

Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B. et al. (2020). Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*. 177: 391–410. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11450>. <https://doi.org/10.3390/ijms231911450>.

Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., & Schmidt, B. L. (2016). 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*, 30(12), 1165-1180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909164/>. 10.1177/0269881116675512.

Souza, J. L. B. (2019). A psilocibina e o seu potencial terapêutico em saúde mental. [Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal do Ceará]. <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/46077>.

Therapeutic Goods Administration (2023). *Notice of final decisions to amend (or not amend) the current Poisons Standard in relation to psilocybine and MDMA*. Australian Department of Health and Aged Care. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2023-02/notice-of-final-decision-to-amend-or-not-amend-the-current-poisons-standard-june-2022-acms-38-psilocybine-and-mdma.pdf> .

World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. World Health Organization. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

Ziff, S., Stern, B., Lewis, G., Majeed, M., & Gorantla, V. R. (2022). Analysis of Psilocybin-Assisted Therapy in Medicine: A Narrative Review. *Cureus*, 14(2). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8901083/>. 10.7759/cureus.21944.