



Formatado: Direita: 3 cm, Superior: 2,5 cm, Inferior: 2,5 cm

COLEGIADO DO CURSO DE MEDICINA

Aimée Cardoso Barcelos
João Manoel Nascimento Santos
Maria Antônia Coutinho Goes Teles Lisbôa de Azevedo

EFEITOS DA PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS MENTAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

ITABUNA – BAHIA
11/23

Aimée Cardoso Barcelos
João Manoel Nascimento
Maria Antônia Coutinho Goes Teles Lisbôa de Azevedo

**EFEITOS DA PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DAS
DOENÇAS MENTAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
médico/a pela Afya Faculdade de Ciências
Médicas de Itabuna, sob a orientação da
Professora Évelin Santos Oliveira.

ITABUNA – BAHIA
Novembro de 2023

B242e Barcelos, Aimeé Santos
Efeitos da psilocibina no tratamento da saúde mental: uma revisão de literatura /Aimeé Santos Barcelos, João Manoel Azevedo, Maria Antônia Coutinho Goes Teles Lisbôa de Azevedo. – Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna- Ba, 2024.
22f.

Trabalho de Conclusão do Curso de Bacharelado em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-Ba, sob a orientação do Prof.^a Evelin Santos Oliveira.

1.Psilocibina 2.Psicofarmacologia 3.Psicodélicos 4.Depressão 5.Doenças Psiquiátricas I.Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-Ba II. Título

CDU-616.89

Biblioteca Dr.^a Maria Odília Teixeira
Ficha Catalográfica elaborada pela Bibliotecária
Micheline Queiroz Rocha CRB 5/2083

Barcelos, Aimée Cardoso¹ Santos, João Manoel ² Azevedo, Maria Antônia Goes Coutinho
teles³ **EFEITOS DA PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS MENTAIS:
UMA REVISÃO DE LITERATURA.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito parcial à obtenção do título de médico/a pela Afya Faculdade de Ciências Médicas
Itabuna, sob a orientação da Professora Évelin Santos Oliveira. Itabuna: Afya Faculdade de
Ciências Médicas Itabuna, 2023.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Efeitos da psilocibina no tratamento da saúde mental: uma revisão de literatura.

BARCELOS, AIMÉE¹ SANTOS, JOÃO MANOEL² AZEVEDO, MARIA ANTÔNIA³

Aprovado em 18 de dezembro de 2023

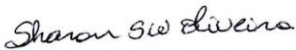
BANCA EXAMINADORA



Dr. Luciano de Oliveira Souza Tourinho
Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna



Me. Mércia Margotto
Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna



Dr.^a Sharon Shyrley Weyll Oliveira
Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Fluxograma de identificação e seleção de artigos.

Figura 02 – Análise temporal dos artigos selecionados.

Figura 03 – Patologias tratadas com psilocibina.

Figura 04 --Subtipos da depressão tratadas com psilocibina.

Figura 05 -- Subtipos de transtornos psiquiátricos tratados com psilocibina.

Figura 06 – Efeitos adversos.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	
2 MATERIAIS E MÉTODOS / METODOLOGIA	
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	
4 CONCLUSÃO	
REFERÊNCIAS	
APÊNDICE A - TCLE	
APÊNDICE B - Termo de autorização de acesso a documento	
ANEXO 1 - Parecer Consubstanciado do CEP	
ANEXO 2 - Análise de Plágio (CopySpider)	

Efeito da psilocibina no tratamento das doenças mentais: Uma revisão de literatura.

Effect of psilocybin in the treatment of mental illnesses: A literature review.

BARCELOS, AIMÉE¹

SANTOS, JOÃO MANOEL²

AZEVEDO, MARIA ANTÔNIA³

RESUMO

As doenças psiquiátricas constituem um grave impacto na saúde física e mental da população, sendo por muitas vezes incapacitantes. Portanto, evidencia-se a urgência em novos tratamentos mais eficazes principalmente em pacientes resistentes a tratamentos convencionais. Desta forma, as pesquisas com psicodélicos ressurgem como possível alternativa para reduzir esse problema de saúde pública, visto seus potenciais terapêuticos de uso secular pela população indígena sul-americana. A psilocibina é um alcaloide vegetal derivado de mais de 200 espécies de cogumelos e começou a ser explorada como psicoativo no mesmo período de descoberta do LSD. O objetivo desse trabalho é definir quais as principais psicopatologias exploradas e beneficiadas pela indução da droga e seus principais efeitos adversos. Pesquisas no banco de dados da Pubmed foram realizadas para embasar os dados encontrados que mencionam a psilocibina. Um diagrama de itens encontrados foi realizado e discutiu-se o resultado de 26 artigos, enfatizando as principais doenças mentais mencionadas, a análise temporal e os efeitos adversos mencionados nas pesquisas. Assim, infere-se que o maior número de publicações ocorreu no ano de 2023 com destaque do uso para as síndromes depressivas, dependência de álcool, drogas ou tabaco e transtorno de ansiedade. Nestas, considera-se como principal efeito adverso o aumento transitório durante administração da droga da pressão arterial e elevação da frequência cardíaca, bem como, em contextos clínicos bem supervisionados os efeitos colaterais tendem a ser bem controlados e não demonstram riscos para a saúde dos indivíduos. Assim, conclui-se que a depressão é a principal doença estudada com a psilocibina, seguida do Transtorno Obsessivo-Compulsivo com 40% dos artigos explorados. Além disso, os efeitos adversos mais comuns são a elevação da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca, cefaleia transitória e quadro de mania em paciente diagnosticado com transtorno bipolar. Assim, salienta-se a necessidade de mais estudos para considerar a viabilidade da psilocibina como tratamento para transtornos mentais.

Palavras-chave: Psilocibina. Psicofarmacologia. Psicodélicos. Depressão. Doenças psiquiátricas.

ABSTRACT

Psychiatric disorders represent a serious impact on the physical and mental health of the population, often proving to be disabling. Consequently, there is a clear urgency for more effective treatments, particularly for patients resistant to conventional therapies. In this context, research on psychedelics emerges as a potential alternative to address this public health issue, given their therapeutic potential historically used by the South American indigenous population. Psilocybin, an alkaloid derived from over 200 mushroom species, began to be explored as a psychoactive substance around the same time as the discovery of LSD. The aim of this study is to delineate the primary psychopathologies explored and benefited by the induction of the drug, along with its principal adverse effects. PubMed database searches were conducted to provide a foundation for the gathered data mentioning psilocybin. A diagram of identified items was

created, and the results of 26 articles were discussed, emphasizing the key mental illnesses mentioned, temporal analysis, and adverse effects reported in the research. Consequently, it is inferred that the highest number of publications occurred in the year 2023, with a focus on usage for depressive syndromes, alcohol, drug, or tobacco dependence, and anxiety disorders. In these contexts, the principal adverse effect is considered a transient increase in blood pressure and elevated heart rate during drug administration. Moreover, in well-supervised clinical settings, side effects tend to be well-controlled and do not pose risks to individuals' health. In conclusion, depression stands out as the primary condition studied with psilocybin, followed by Obsessive-Compulsive Disorder, which constituted 40% of the explored articles. Additionally, the most common adverse effects include transient elevation of blood pressure, increased heart rate, transient headache, and manic episodes in individuals diagnosed with bipolar disorder. Thus, there is a highlighted need for further studies to consider the feasibility of psilocybin as a treatment for mental disorders.

Keywords: Psilocybin. Psychopharmacology. Psychedelics. Depression. Psychiatric Disorders.

1 INTRODUÇÃO

As doenças psiquiátricas são por vezes incapacitantes quando graves, e prejudicam o manejo pessoal, social e familiar, sendo necessário uma rede de apoio eficaz para desenvolver e incluir essas pessoas na sociedade, sendo as principais a depressão, ansiedade e dependências químicas [OPAS,2023]. À medida que há crescente demanda dos diagnósticos de doenças psiquiátricas, urge consigo a necessidade de tratamentos mais eficientes em pacientes resistentes a tratamentos convencionais. Explorar o potencial terapêutico das substâncias psicodélicas é de uso secular na Região Amazônica. A etnia Shipibo se destacam pelos rituais espirituais na Amazônia, no Peru, que realizam cerimônias com o uso da ayahuasca afim de busca por conhecimento e cura, onde são relatados uma experiência de conexão espiritual com profundos *insights* sobre a natureza da realidade e sensação de transcendência de ego. Apesar do uso dos povos indígenas para fins espirituais, é obstande não mencionar a correlação do uso dos psicodélicos pela revolução dos anos 60 ao estereotipo negativo pelo uso irresponsável da contracultura [POLLAN, 2018].

A escassez de medicações e as recentes pesquisas sobre os mecanismos das desordens mentais destaca o ressurgimento dos psicodélicos como uma redefinição dentro da psiquiatria pelo seu potencial de alterar o estado de consciência, como relatado pelas experiências místicas e espirituais com consequências que perduram mesmo após o fim do tratamento [GRIFFITHS, 2006].

Psicodélicos são drogas conhecidas popularmente como “alucinógenas”, as quais em doses adequadas passam a ter potenciais terapêuticos antidepressivos e antipsicóticos e abrangem as mais diversas substâncias: O ácido lisérgico (LSD) induz um estado tóxico controlável no sistema nervoso central quando bloqueia o receptor de 5HT2 e muda a conexão funcional do cérebro induzindo o reprocessamento de memórias traumáticas e alterações na percepção sensorial, frequentemente mais acentuados em pacientes com transtornos mentais. Quando utilizado como uma droga psicoterapêutica o ácido induz a um estado tóxico transitório que ao afastar a repressão permite experiências do passado vividas permitindo a ressignificação emocional de alguns sintomas positivamente. O resultado foi de pacientes com maior capacidade de organizar suas ideias em relação a problemas reais e maior expressão de emoções relevantes. De efeitos sistêmicos não altera a pressão arterial, urina, glicemia antes ou após o uso psicoterápico, entretanto causa alucinações de luz ocasionais, calafrios, midríase, espasmos e temores além de cefaleia, náuseas e vômitos [BUSCH, 1950].

O MDMA, abreviação para 3,4-metilenodioximetanfetamina, popularmente chamada de “ecstasy” ou “bala” causa aumento da liberação de serotonina e inibe a recaptação desse

neurotransmissor. Isso significa que a serotonina liberada permanece por mais tempo na fenda sináptica, intensificando seus efeitos e prolongando a sensação de euforia. Concomitante, aumenta a liberação de dopamina e noradrenalina através da ação direta no sistema nervoso central por sua lipossolubilidade, tamanho molecular e afinidade aos transportadores de serotonina. A ação cerebral dos neurotransmissores ativa o córtex pré-frontal e considerando que esse desempenha um papel na interpretação das emoções e na regulação social, há uma experiência de maior empatia e sociabilidade relacionada ao MDMA. Assim, nesta mesma área há maior conectividade cerebral, principalmente entre o córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior e o córtex insular. Atualmente, o grande potencial do ecstasy está no tratamento de transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e o seu efeito benéfico da redução da ansiedade e do medo e da promoção da empatia, principalmente pelo processo emocional e resolução de traumas de uma forma menos aversiva [MONTGOMERY, 2022].

A ayahuasca tradicional dos povos da Amazônia [POLLAN, 2018] envolve combinação da videira *Banisteriopsis caapi* com as folhas do arbusto *Psychotria viridis*. Essa mistura resulta em uma bebida que tem propriedade inibidora da monoamina-oxidase (MAO), agonista do receptor 5HT2AN e N-dimetiltriptamina (DMT). O DMT atua como agonista nos receptores pré-sináptico e interage com a o sistema serotoninérgico devido à sua afinidade e semelhança estrutural, associado a atividade inibitória, o consumo da ayahuasca resulta no aumento da atenção plena e a possibilidade de ser imparcial na resolução dos próprios pensamentos e ações. Portanto, as propriedades terapêuticas do ayahuasca pode ser útil no tratamento de transtornos de personalidade, traumas e impulso [DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, 2016].

As pesquisas a respeito do canabidiol (CBD) e seu efeito sistêmico surge como uma terapia disruptiva para o Transtorno do Espectro Autista (TEA) que o psiquiatra austríaco Leo Kanner (1894-1981) denominou de distúrbios autísticos do contato afetivo, no qual as crianças não conseguem se relacionar naturalmente, preferem objetos inanimados a pessoas e tem baixa tolerância à mudança de rotina. O sistema endocanabinoide é composto por receptores, endocanabinoides e enzimas metabólicas (aqui, destaca-se a MAO) e regula a modulação da dor, apetite, sono, humor, inflamação e imunidade. O canabidiol é um composto encontrado na cannabis e não produz os efeitos eufóricos estereotipados do delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC). O CBD influi na produção e decomposição de anandamida e o 2-araquidonilglicerol que participam da regulação do humor e estresse relacionados ao TEA. Apesar de ser bem tolerado e com poucos efeitos adversos, ainda há questões éticas e jurídicas em relação ao uso de canabidiol e ensaios clínicos precisam ser explorados para melhor entendimento [POLEG 2019, DALGALARRONDO 2018].

O sistema CE atua como uma rede neuromoduladora envolvida na regulação de respostas emocionais, na reatividade comportamental ao contexto e na interação social. Os dois principais

endocanabinóides são a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG), ambos produzidos na membrana celular pós-sináptica conforme necessário.

A psilocibina (4-fosforiloxi- N,N -dimetiltryptamina) é um alcaloide vegetal derivado dos precursores da triptamina, sendo um dos compostos psicodélicos encontrados em mais de 200 espécies de cogumelos, os quais desde A.C já eram usados com cunho espiritual e cultural por indígenas Astecas Sul-Americanos que referiam a planta como “teonanacatl”, que significa “carne dos deuses”, com sinônimo de “revelador da mente” [RUCKER, 2023]. Nesse contexto, a história dessa substância precede de idas e vindas, quando nos anos de 1500 os missionários espanhóis tentaram submeter os cogumelos à extinção, quando no século XVI foi mencionado o teonanacatl em documentos históricos [HEIFETS, 2019]. Assim, a psilocibina e outros psicodélicos clássicos também foram descobertos por pesquisadores ocidentais na mesma época da síntese do LSD. Contudo, em meio científico em 1943, Albert Hofmann descobriu os efeitos psicoativos do LSD (ácido lisérgico), o protótipo populacional e cultural desde o século XX, o qual levou a uma maior credibilidade e retorno dos estudos relacionados aos psicodélicos e seus benefícios, além de que foi motivo para extensão das pesquisas para identificação de psilocibina em cogumelos mágicos [NUTT, 2020]. Logo em seguida, em 1947, Werner Stoll faz a primeira publicação em forma de artigo sobre os efeitos da substância em humanos, o que influencia psicólogos e psiquiatras em 1950, a utilizarem esses meios em pesquisas e práticas clínicas com pacientes reais com intuito de auxiliar na psicoterapia, no tratamento de humor e dependência de álcool por volta de 15 anos [GRIFFITHS, 2006].

Em 1960, há a primeira grande conferência europeia sobre substâncias psicodélicas, positivando os resultados em pesquisas na prática, porém um ano após a investigação passou a ser cada vez mais vedada pela legislação de progredir, passando uma estigmatização negativa associando as práticas aos movimentos de contracultura “hippie” [CARHART-HARRIS, 2012]. Diante disso, conferem motivos de conflitos na Universidade de Havard, nos EUA, para uma decisão maior, até que em 1962 é determinada a interrupção total da produção de LSD e psilocibina. Somente em 1970, os EUA delibera ações de avanço em pesquisa na área com a assinatura da lei de substâncias controladas, incluindo LSD e psilocibina, surgindo assim projetos e pesquisas mais elaborados e o conhecimento dos potenciais psicoterapêuticos, antidepressivos e de dependências [GUNTHER, M. A, 2023]. Por fim, os resultados da neurociência e de pesquisa clínica mostram-se promissores no tratamento de uma série de distúrbios graves, incluindo depressão e dependência, além da permanência de centro de rituais realizados por pajés, conceituando o efeito da planta como “cogumelos sagrados” [OPAS,2023].

Diante do exposto, o objetivo do estudo foi avaliar os efeitos colaterais entre as principais psicopatologias em estudo para tratamento da psilocibina. Mais especificamente, identificar as principais psicopatologias que estão em estudo para tratamento com a psilocibina e seus

possíveis efeitos adversos ou complicações pelo uso terapêutico.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Metodologia da Análise de Dados

2.1.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de caráter exploratório e longitudinal em que são realizadas análises que visam estabelecer conclusões a partir de observações primárias, com registros comuns aos mesmos. Incluem as revisões não sistemáticas da literatura, revisões sistemáticas com e sem metanálise, e os artigos de revisão.

2.1.2 Procedimentos de coleta de dados

O banco de dados explorados no presente projeto são resultados de artigos e revisões literárias que foram analisadas e comparadas por meio da ferramenta computacional JAMA psychiatry, Uptodate e Scielo.

2.2 Critérios de Inclusão

Artigos publicados com a temática de Psilocibina e depressão
Serão excluídos artigos que não estejam disponíveis gratuitamente.
Sem identificação de período cronológico.

2.3 Procedimentos de análise

Inicialmente serão definidas as variáveis de interesse, sendo consideradas os riscos e benefícios relacionados à exposição: faixa etária em anos, sexo (masculino/feminino), cor da pele, tempo de diagnóstico do Transtorno de Ansiedade ou de Depressão.

A análise será realizada descrevendo a frequência absoluta e a frequência relativa das variáveis de interesse, a fim de comparar o perfil da população e os efeitos das substâncias psicoativas.

2.4 Desfechos Primário e Secundário

A coleta de dados propõe aos profissionais de saúde o conhecimento sobre tratamentos alternativos para a depressão.

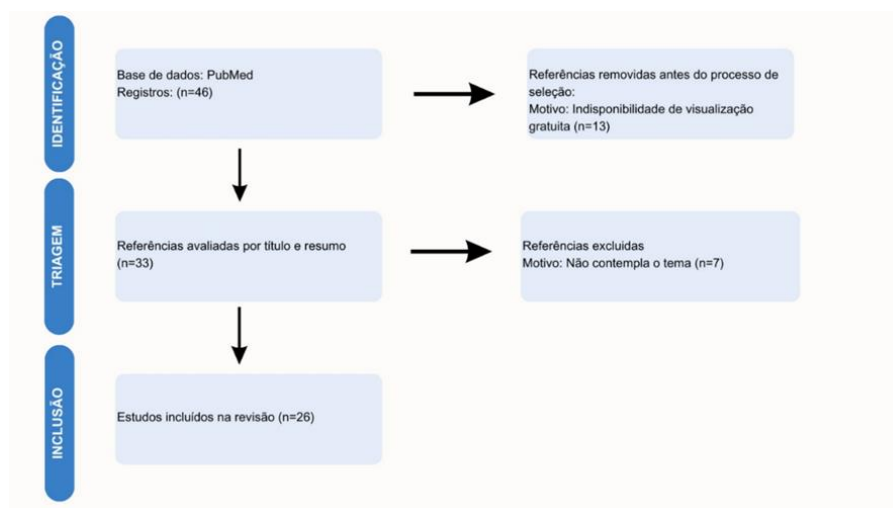
2.5 Riscos e Benefícios

- Possibilidade de discriminação e estigmatização pelo uso da psilocibila.
- Alterações na autoestima provocadas pela evocação de memórias ou por reforços na conscientização sobre uma condição psicológica restritiva ou incapacitante.
- Proporcionar novos debates acerca do tratamento da depressão.
- Oferecer informações para profissionais e estudantes de saúde.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 46 artigos para o estudo. Destes, 13 foram excluídos por indisponibilidade para visualização gratuita e 07 excluídos por não contemplar o tema. Ao final, foram selecionados e incluídos na análise 26 artigos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção de artigos obtidos pela da revisão de literatura sobre o uso de psilocibina em pacientes saudáveis e para o tratamento de doenças psiquiátricas no período de 2014 a 2023.



Os artigos selecionados pelo presente estudo estão disponíveis no quadro I.

Quadro 1. Relação dos artigos selecionados sobre o tema psilocibina e a utilização como tratamento de transtornos.

AUTOR, ANO	Título	Principais resultados
GARCIA-ROMEY, A. et al. 2015	Occasioned Mystical Experiences in the Treatment of Tobacco Addiction.	Usado para tratamento da Dependência do tabaco. Encontrados como efeitos colaterais reações disfóricas.
BOGENSCHUTZ, M. P. et al. 2015	Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study.	Tratamento para dependência do Alcool. Sem efeitos colaterais significativos.

Lowe H. et al. 2021	The Therapeutic Potential of Psilocybin	Uso no tratamento de Transtornos de humor e ansiedade. Efeito colateral não mencionado.
MORGAN, C. et al. 2017	Tripping up addiction: the use of psychedelic drugs in the treatment of problematic drug and alcohol use.	Tratamento da dependência de álcool e drogas. efeitos colaterais não relatados.
CARHART-HARRIS, R. L. et al. 2017	Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up.	Tratamento da Depressão Maior moderada a grave. Efeitos colaterais com ansiedade transitória e cefaleia não superior a 1-2 dias.
GROB, C. S. et al. 2011	Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer.	Tratamento de Câncer em estágio avançado e ansiedade. Efeito colateral com aumento leve da FC e PA.
FA, M. et al. 2006	Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder.	Usada no Transtorno Obsessivo Compulsivo. Efeito colateral com hipertensão transitória.
JOHNSON, M. W. et al. 2014	Pilot study of the 5-HT _{2A} R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction.	Usada para tratar Dependência do Tabaco. Efeitos colaterais seguidos de leve aumento de PA e FC, cefaleia e efeitos disfóricos.
HENDRICKS, P. S. et al. 2015	Psilocybin, psychological distress, and suicidality	Tratamento de Pensamento, planejamento ou tentativa de suicídio. Efeito colateral não mencionado.
Lawrence, D. W. et al. 2023	Self-administration of Psilocybin for the Acute Treatment of Migraine: A Case Report	Tratamento de Enxaqueca com aura. Sem efeitos colaterais.
Daws, R. E. et al. 2022	Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression	Tratamento da Depressão. Efeitos colaterais não significativos.
Keeler, J. L. et al. 2023	Novel treatments for anorexia nervosa: Insights from neuroplasticity research	Tratamento da Anorexia nervosa. Efeitos colaterais não mencionados.
Halim, H. J. et al. 2023	Manic episode following psilocybin use in a man with bipolar II disorder: a case report	Usada no tratamento de Mania e transtorno bipolar. Efeito colateral somente em altas doses com a intensificação dos efeitos maníacos e bipolares.
Ko, K. et al. 2023	Predicting the Intensity of Psychedelic-Induced Mystical and Challenging Experience in a Healthy Population: An Exploratory Post-Hoc Analysis	Usada para manejo de população saudável. Efeitos colaterais como cefaleia, aumento da PA, FC e FR.
Mason, N. L. et al. 2023	Psilocybin induces acute and persisting alterations in immune status in healthy volunteers: An experimental, placebo-controlled study	Usada para manejo de população saudável. Efeitos colaterais não relatados.
Raison, C.L. et al. 2023	Single-Dose Psilocybin Treatment	Tratamento da Depressão maior.

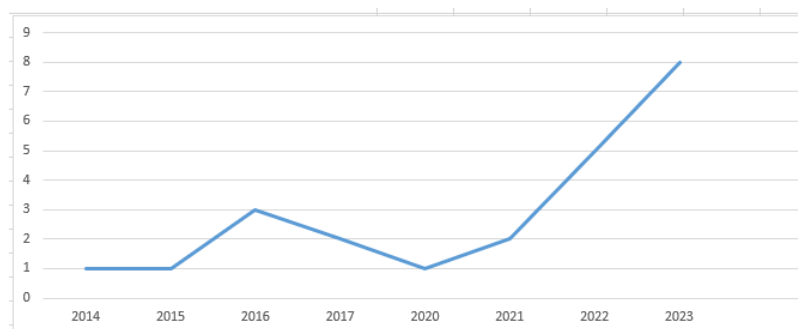
	for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial	
Ibrahim, I. B. et al. 2023	Psychedelic drugs in the treatment of psychiatric disorders	Depressão resistente ao tratamento. Efeito colateral com aumento da taxa de EAs.
Cavarra, M. et al. 2023.	Potential analgesic effects of psychedelics on select chronic pain conditions: A survey study	Usado para manejo da Dor crônica. Efeito colateral não significativo.
Veen, B. T. H. et al. 2017.	Psilocybin for treating substance use disorders?	Tratamento dos transtornos por uso de substâncias (TUS). Efeitos colaterais: percepção alterada, alucinação e intensas emoções.
Kovacevich, A. et al. 2023	Naturalistic psilocybin use is associated with persisting improvements in mental health and wellbeing: results from a prospective, longitudinal survey	Uso em população saudável. Efeitos colaterais: uma minoria dos participantes relatou efeitos persistentes como flutuações de humor.
Bosch, O. G. et al. 2022	Psychedelics in the treatment of unipolar and bipolar depression	Tratamento de Depressão unipolar e bipolar. Efeitos colaterais não relatado.
Psiuk, D. et al. 2022	Esketamine and psilocybin - the comparison of two mind-altering agents in the treatment of depression: systematic review	Tratamento da Depressão e ansiedade. Efeitos colaterais de leve intensidade com aumento de PA, alterações do humor e cefaleia.
Irizarry, R. et al. 2022	Psilocybin as a treatment for psychiatric illnesses: a meta-analysis	Tratamento de Doenças psiquiátricas. Efeitos colaterais como cefaleia, náuseas, euforia e alucinações.
Goel, D. B. et al. 2022	Potential therapeutic effects of psilocybin: a systematic review	Usada no Transtorno Obsessivo Compulsivo, depressão. Efeitos colaterais não relatados.
Vargas, A.S. et al. 2020	Psilocybin as a new approach to treat depression and anxiety in the context of life-threatening illnesses - a systematic review and meta-analysis of clinical trials	Tratamento da Depressão e ansiedade. Efeitos colaterais com aumento transitório da PAS e PAD, FC, náuseas, ansiedade e tristeza transitórias.
H, C. S. et al. 2021	What is the clinical evidence for psilocybin for treating psychiatric disorders? A systematic review	Usada na Depressão, perturbação obsessivo-compulsiva (TOC) e perturbação por uso de substâncias (tabaco e álcool). Efeitos colaterais com leve aumento na PA e FC.

Avaliando a análise temporal dos artigos indexados, observou-se que a partir de 2021 aumentou o número de publicações acerca do tema sobre a psilocibina e outras substâncias

psicodélicas. Como resultado, o número de publicações científicas, revisões sistemáticas, estudos clínicos e meta-análises reflete o interesse crescente da comunidade científica e da sociedade geral sobre os potenciais usos terapêuticos da psilocibina. Além disso, o aumento do interesse do público, juntamente com evidências preliminares encorajadoras de estudos, também tem influenciado a atenção da mídia, que pode ter contribuído para uma maior visibilidade e divulgação das descobertas científicas sobre a psilocibina.

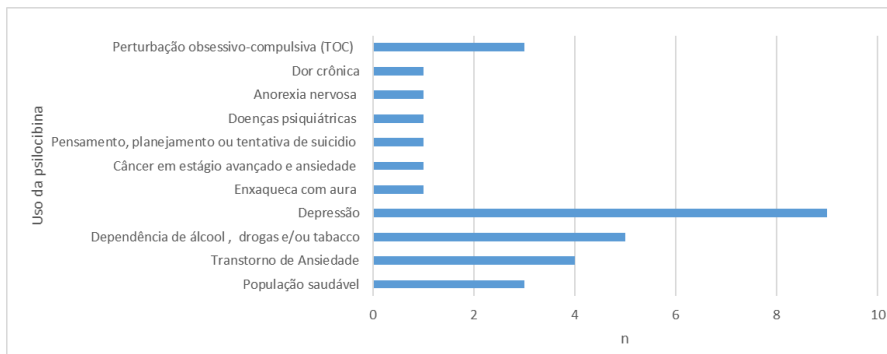
No entanto, é importante ressaltar que, embora o número de publicações sobre a psilocibina tenha aumentado, a qualidade e validade dos estudos científicos ainda precisam ser mais explorados, incluindo a segurança a longo prazo e os protocolos de tratamento ideal (Figura 2).

Figura 2. Análise temporal dos artigos selecionados pela revisão de literatura sobre o tema Uso de psilocibina no período de 2014 até 2023.



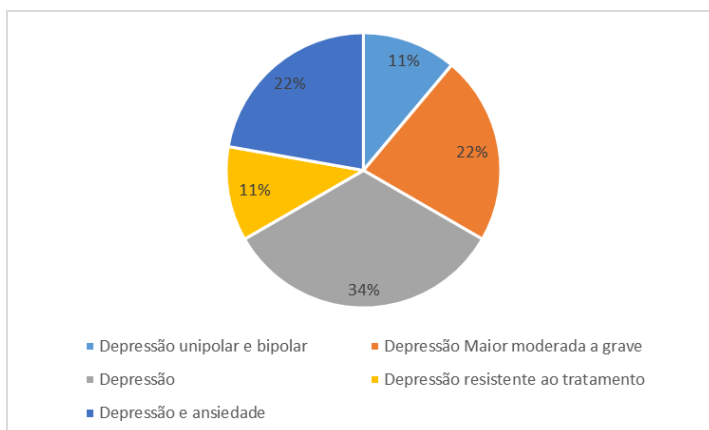
Dentre os artigos avaliados, nove abordaram o uso da psilocibina na depressão, cinco em problemas relacionados a dependência de álcool, drogas e/ou tabaco e quatro a transtornos de ansiedade. Os demais tinham relação com problemas como perturbação obsessiva-compulsiva (TOC), dor crônica, anorexia nervosa, doenças psiquiátricas, pensamento, planejamento ou tentativa de suicídio, pacientes com câncer em estágio avançado e ansiedade, enxaqueca com aura, em população saudável. (Figura 3)

Figura 3. Patologias tratadas com psilocibina após análise de artigos realizados por revisão de literatura sobre a utilização do alcaloide.



Após a avaliação dos temas gerais nos quais foram encontrados na utilização da psilocibina, foram selecionados apenas o que relataram depressão para análise dos tipos de transtornos relacionados aos quadros depressivos. Dentre os nove estudos relacionados a depressão, dois abordaram o uso do alcaloide para tratamento da depressão e ansiedade, um caso registrado como depressão resistente ao tratamento, três apenas com abordagem que relacionaram ao quadro depressivo, dois corresponderam a depressão maior moderada a grave e um a depressão unipolar e bipolar (Figura 4).

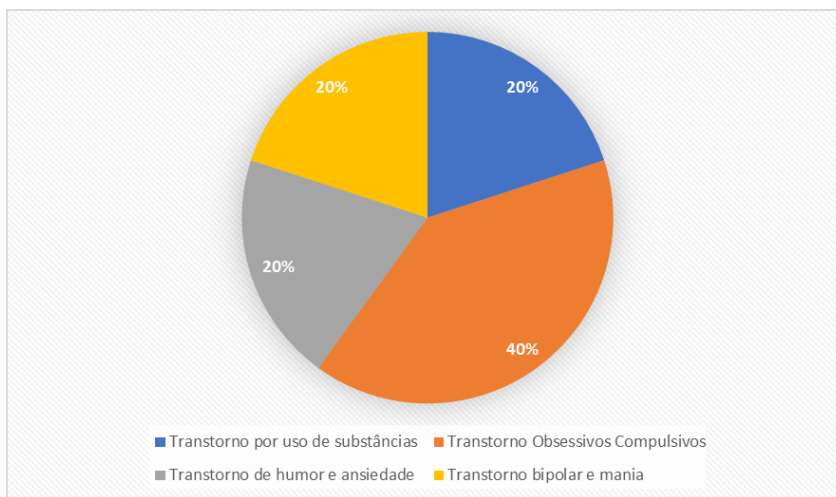
Figura 4. Avaliação dos artigos selecionados na revisão de literatura com abordagem aos tipos de transtornos depressivos.



Tipos de Transtornos

Foram categorizados os demais tipos de transtornos evidenciados na revisão de literatura proposto pelo presente estudo e a maioria dos estudos relataram o tratamento da psilocibina no Transtorno Obsessivo Compulsivo (40%). Os demais estudos relacionaram o uso da psilocibina com transtorno de substâncias, transtornos de humor e ansiedade e transtorno bipolar e de mania (Figura 5).

Figura 5. Avaliação dos artigos selecionados na revisão de literatura com abordagem dos diversos tipos de transtornos e a relação com o uso da psilocibina.

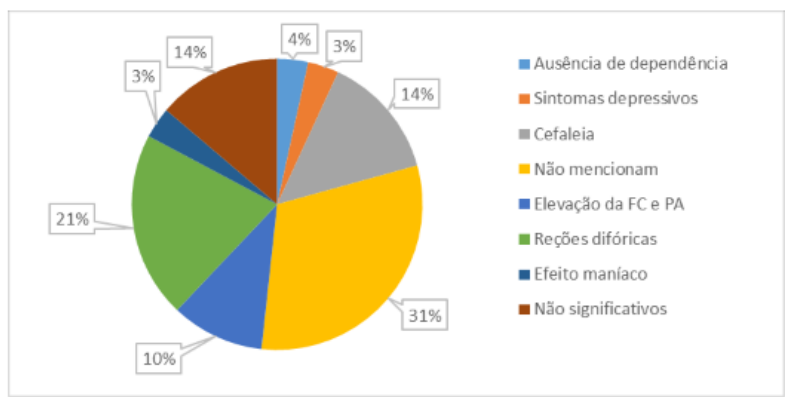


A psilocibina também foi alvo de tratamento para os casos de dependência, nos quais três artigos abordaram para tipos de dependência química gerada pelo álcool e quatro artigos relacionados ao uso do tabaco (dados não mostrados).

Na pesquisa em relação ao uso da psilocibina em diversos tratamentos, alguns apresentaram efeitos colaterais importantes, destacam-se: relato de efeito maníaco quando utilizada altas doses da psilocibina, um caso de relato de persistência dos sintomas depressivos, em quatro estudos foi descrita cefaleia, porém não superior a dois dias. Sintomas mais graves foram associados, como no caso de sete artigos que mencionaram aumento transitório da frequência cardíaca após o uso da psilocibina e seis relataram a ocorrência de reações disfóricas. Porém, houve relato de ausência de dependência, sendo que nove estudos não mencionaram os efeitos colaterais e quatro informaram que os efeitos colaterais não foram significativos.

Formatado: Fonte: Negrito, Não Itálico

Figura 6. Efeitos adversos da Psilocibina.



Análise Temporal

Os transtornos psiquiátricos resistentes ao tratamento continuam a ser necessidades médicas significativas pouco atendidas, afetando centenas de milhões de pessoas em todo o mundo [OPAS,2023]. Nas últimas 3 décadas, a neurobiologia celular dos psicodélicos e o avanço das ciências farmacológicas buscam resultados promissores nos tratamentos alternativos para patologias associadas à saúde mental, as quais estão limitadas a um padrão de tratamento atual à administração de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptação da serotonina-noradrenalina (IRSN) e benzodiazepínicos [RAITHATHA,2023].

Nesse viés, por fatores históricos e preconceitos criados pelas substâncias psicodélicas, pesquisas anteriores sobre o assunto foram pouco exploradas e/ou notadas pela indústria farmacêutica, porém atualmente nota-se a necessidade por inovação terapêutica, somando o quantitativo da população que é dependente e tratadas de forma crônicas por psicofármacos. [GEYER, 2023].

Nesse contexto, começaram a surgir evidências do potencial promissor de um novo modelo de tratamento, sendo mostrados significativo aumento dos neurotransmissores cerebrais, juntamente com dimensões mais realistas dos riscos, com a melhor complexidade das tecnologias utilizadas em testes clínicos de imagem, como a ressonância magnética, relatado em [RIGHETTO, F, 2023], assim traçando novos caminhos para investigação do uso seguro

que psicodélicos podem proporcionar, cursando como uma revolução do tratamento psiquiátrico.

Nessa perspectiva, o pico significativo da obtenção de artigos que abordaram o uso da psilocibina a partir de 2021, mostra que grupos de pesquisa estão em alerta para uma possível mudança no cenário da psiquiatria. Numa possível pandemia por transtornos psiquiátricos, concomitante as complicações geradas na vida da população mundial pós-COVID-19, momento em que houve ascensão de doenças ligadas à saúde mental e propostas de novos tratamentos, segundo [GALLEGOS, et al, 2023] observa-se essa mudança no padrão de saúde mental da população ativa devido aos novos hábitos de vida da população e isolamento social. Nesse cenário, o interesse renovado nestas substâncias naturais, bem como a descoberta de novos compostos semissintéticos e sintéticos torna-se alvo de um fardo social e econômico associado às doenças mentais a nível mundial, com intuito de tratar e conter manifestações de uma nova geração psiquiátrica, na busca de mais qualidade de vida e menos efeitos colaterais [BANUSHI, 2023]. Contudo, esta revisão de literatura, de acordo com figura 2, analisa pesquisas mais recentes, entre os anos de 2014 a 2023, abrangendo um caminho mais amplo para estudos futuros mais aprofundados, com objetivo da amplificação do manejo de pacientes com psicopatologias tratadas pela psilocibina.

Patologias Tratadas com Psilocibina

Após uma prisão global de décadas de investigação sobre drogas psicodélicas, legalmente obrigatória, a investigação da psilocibina ligada às perturbações psiquiátricas está a produzir resultados emocionantes. A condução da neurociência e da pesquisa clínica sobre agonistas do receptor 5-hidroxitriptamina 2A (5-HT_{2A}), mostram-se promissores no tratamento de uma série de distúrbios graves relacionados a saúde mental. Dessa forma o estudo clínico [NUTTALL, 2020] assemelha à ação serotoninérgica desse pró-fármaco tendo como resultado o “escape” de formas habituais do funcionamento cerebral humano, fortemente restritas e previsíveis. Com exames de imagem como a magnetoencefalografia e eletroencefalografia, mostra-se maior conectividade e análises do aumento de atividade cortical que permite novos insights sobre comportamentos, memórias, ações, sentimentos e crenças passados. Estas, por sua vez, podem levar a alterações terapêuticas em condições psiquiátricas, que são impulsionadas por processamento cerebrais disfuncionais ligados à inibição da recaptação da serotonina, da dopamina e da noradrenalina, ao mesmo tempo que demonstram atividade mínima em termos de liberação desses três compostos.

As análises dos últimos anos [FIGURA 3] correlacionam a psilocibina a perturbação obsessiva-compulsiva (TOC), dores crônicas, transtornos alimentares como anorexia nervosa, a doenças psiquiátricas, pensamento, planejamento ou tentativa de suicídio, pacientes com câncer em estágio avançado e ansiedade, a enxaqueca com aura, relacionados a depressão, a transtornos de dependência relacionados à álcool, drogas e/ou tabaco, a transtornos de ansiedade e com a população saudável [BANUSHI, 2023]. Dessa forma, constata-se que mesmo com o avanço da medicina e farmacologia, busca-se ainda pela qualidade dos manejos para dezenas de afecções possíveis de acometer a população ou até para a parte social saudável, as quais utilizam a psilocibina como fonte de bem-estar, meditações ou como controle de estresse. Em suma, é imprescindível citar que os trabalhos mais atuais têm ênfase na depressão resistente ao tratamento, dependência de álcool, droga e tabaco e ansiedade e a importância da diversidade do potencial terapêutico desse psicodélico representando um avanço transformador nas ciências biomédicas [ANEES BAHJI, 2023]. Em contraste, a terapia psicodélica insere-se na oportunidade atual terapêutica para facilitar a percepção e a libertação emocional e, com apoio psicoterapêutico, uma subsequente revisão saudável da perspectiva e do estilo de vida. [Carhart-Harris, 2017]

Síndromes Depressivas

As Síndromes Depressivas constituem uma multiplicidade de sinais e sintomas relacionados ao afeto e humor, volição e psicomotricidade, alterações ideativas e instintivas. Descrita em grandes epopeias, cita-se a *Ilíada*, e em Aforismos de Hipócrates como melancolia as síndromes são simbolizadas na literatura pelos sintomas clássicos de tristeza, anedonia e medo. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde classifica a depressão como causa importante de incapacidade devido ao impacto negativo na saúde mental e física da população denominando de YLD (Years lived with disability) “anos vividos com incapacidade” e DALY [Disability Adjusted Life Years] “perda de anos em termos de morte prematura e perda de anos de vida produtiva” [DALGALARRONDO, 2019] Essa classificação revela a carga sobrecarga socioeconômica e prejuízo de capital humano atribuídos a doença e a urgência em diminuir seus impactos na população, refletindo na prevalência de artigos relacionados a psilocibina e as síndrome depressiva como opção terapêutica.

Os sintomas das síndromes depressivas nas psicopatologias flutuam entre os sintomas afetivos e de humor (Tristeza, irritabilidade, ansiedade, desespero, choro e apatia), alterações da volição e psicomotricidade (Estupor, catatonia, recusa a alimentação e interação pessoal, lentificação psicomotora, anedonia e desânimo), alterações ideativas (ideação, planos ou atos

suicidas, realismo depressivo, pessimismo e negatividade), alteração da esfera instintiva e neurovegetativa (diminuição ou aumento do apetite, fadiga, insônia, diminuição da libido e da resposta sexual) alterações da autovalorização e alterações cognitivas. Essa variabilidade de sintomas conflui com os diferentes mecanismos fisiopatológicos que constituem a patologia. [Dalgarrondo, 2019]

A variabilidade da apresentação clínica não difere das psicoterapias. Embora os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina atuem na regulação do humor, afetando a densidade cortical do receptor 5-HT_{2A} e modulando a atividade da amígdala, apenas um terço dos pacientes respondem terapêuticamente e 30-40% alcançam remissão. Estratégias para aumentar a dose, realizar trocas terapêuticas ou combinações de medicamentos podem ser obrigatórias, com risco adicional de toxicidade. Em casos refratários, técnicas de neuroestimulação, como eletroconvulsoterapia, estimulação cerebral profunda e estimulação magnética transcraniana podem ser consideradas. Além das opções farmacológicas, a psicoterapia, incluindo a terapia cognitivo-comportamental e a terapia interpessoal, é reconhecida como uma alternativa eficaz, podendo ser utilizada isoladamente ou em combinação com antidepressivos. No entanto, desafios como a recusa do paciente, o abandono precoce do tratamento e a falta de disponibilidade ou acessibilidade à psicoterapia são comuns, enfatizando a complexidade no manejo da depressão, especialmente em casos de TRD [Raquel, A 2022].

Nesse cenário surgem as terapias assistidas com psicodélicos como alternativas a depressões refratárias considerando o déficit afetivo, cognitivo e psicomotores atribuídos a perturbação psiquiátrica. A psilocibina induz alterações na plasticidade neuronal estrutural e funcional que modulam a cognição.

O estudo conduzido por Daws, et al., 2022 revelou que pacientes com Transtorno Depressivo Maior responderam de forma rápida e sustentada a terapia com psilocibina e após análises de cartografia de rede neural sugeriu que as redes funcionais de ordem superior ricas em receptores 5-HT_{2A} se apresentaram mais interconectadas e flexíveis enquanto a resposta com escitalopram foi mais suave. Essas mudanças estruturais funcionais e a diminuição dos sintomas depressivos sugerem o mecanismo antidepressivo a psilocibina. A depressão maior moderada a grave contribui com 22% dos estudos analisados.

No estudo de Vargas, et al., 2020 ressalta o favorecimento do grupo de intervenção em relação ao grupo controle. A psilocibina produziu efeitos positivos e resultados promissores reduzindo sintomas de depressão e ansiedade que não respondem a terapia convencional. Ainda, ressalta a segurança do fármaco e a possibilidade de considerar como tratamento de

primeira linha. Dentre os estudos selecionados correspondentes a depressão 22% correspondem a depressão associado a ansiedade.

Subtipos de transtornos psiquiátricos tratados com psilocibina / Álcool e Tabaco

Há milhares de anos, as drogas psicodélicas têm sido utilizadas como técnica terapêutica em diversas culturas indígenas. Diante da ineficácia de certos tratamentos, os pesquisadores empreenderam a sistematização de novas investigações, revelando o potencial das drogas psicodélicas no tratamento da dependência de álcool e tabaco. Um estudo GARCIA-ROMEY, A. et al. 2015 denominado 'Experiências místicas ocasionais no tratamento da dependência do tabaco' recrutou na área de Baltimore para um estudo piloto de intervenção para tratamento da dependência de tabagismo envolvendo o uso de psilocibina, um grupo de 15 indivíduos fumantes foi submetido a 2 ou 3 administrações da substância psicodélica no contexto da Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) para cessação do tabagismo. Uma análise dos resultados revelou que 12 dos 15 participantes (80%) apresentaram abstinência comprovada biologicamente do tabaco durante o acompanhamento de 6 meses. A comparação entre os participantes que mantiveram a abstinência após 6 meses e aqueles que ainda fumaram neste mesmo período concentraram-se nas especificidades dos efeitos subjetivos provocados pela psilocibina. Aqueles que se abstiveram evidenciaram significativamente mais elevados em uma avaliação que mensura a experiência mística causada pela psilocibina. Curiosamente, não foram observadas diferenças marcantes na intensidade global dos efeitos das drogas entre os dois grupos, indicando que os efeitos subjetivos de natureza mística, e não a intensidade global dos efeitos farmacológicos, desempenharam um papel crucial na interrupção do hábito tabágico. Adicionalmente, nove dos 15 participantes (60%) preencheram os critérios para uma experiência mística completa durante as sessões. Os resultados da cessação do tabagismo apresentaram correlações estatisticamente significativas com as medidas da experiência mística durante os dias das sessões, assim como com as avaliações retrospectivas do significado pessoal e espiritual das sessões que envolviam a administração de psilocibina. Através dos resultados do estudo GARCIA-ROMEY, A. et al. 2015, observou-se que a psilocibina, quando administrada a indivíduos dependentes de tabaco dentro de um programa de tratamento específico, pode induzir experiências místicas completas em sessões de tabaco altas doses (30mg/70kg) e sessões de doses moderadas (20mg/70kg), em comparação com voluntários saudáveis. Com isso, o estudo sugere uma relação significativa entre a experiência subjetiva causada pela psilocibina e os resultados positivos na cessação do tabagismo, apontando para a importância desses efeitos subjetivos, particularmente aqueles de natureza

mística, no processo terapêutico da dependência do tabaco. Nesse contexto, segundo o estudo GARCIA-ROMEY, A. et al. 2015 e seus colaboradores, uma implicação intrigante é a possibilidade de que essa classe de substância possa ser empregada no tratamento de uma ampla gama de dependências, não apenas em relação ao tabagismo, alcoolismo e dependência de opiáceos, mas também em casos de dependências não relacionadas a drogas, como, por exemplo, dependência de jogos de azar. Diante das taxas de sucesso relativamente baixas dos tratamentos atuais para dependência e das consequências graves em termos de morbidade e mortalidade associadas aos transtornos de dependência, torna-se oportuno e crucial realizar mais pesquisas sobre o potencial dos psicodélicos no tratamento dessas condições. No sentido dessa discussão, faz-se necessário finalizar salientando também a segurança e viabilidade da psilocibina como complemento ao tratamento para dependência de álcool. Um estudo de conceito em grupo único para investigar os efeitos imediatos da psilocibina em indivíduos com dependência de álcool, conduzido por BOGENSCHUTZ, M. P. et al. 2015, dez participantes revelados com dependência de álcool conforme o DSM-IV foram submetidos à administração oral de psilocibina em uma ou duas sessões supervisionadas, integradas à Terapia de Aprimoramento Motivacional e a sessões terapêuticas específicas dedicadas à preparação e à integração das experiências com psilocibina. As respostas dos participantes à psilocibina apresentaram semelhanças qualitativas com relatos em outras coortes. Observe-se que a abstinência não teve um aumento significativo nas primeiras 4 semanas do tratamento (período em que os participantes não receberam psilocibina), porém houve um aumento substancial após a administração da substância. Esses ganhos foram extremamente mantidos durante o acompanhamento até 36 semanas. A intensidade dos efeitos experimentados durante a primeira sessão de psilocibina (na semana 4) mostrou-se altamente preditiva da variação no consumo de álcool entre as semanas 5-8, além de prever reduções no desejo pelo álcool e aumento na autoeficácia para a abstinência durante uma semana 5. Não foram registrados eventos adversos relevantes associados ao tratamento. Em geral, esses efeitos adversos são considerados moderados e transitórios, incluindo sintomas como ansiedade temporária, alterações na percepção sensorial e desconforto gastrointestinal, que geralmente diminuem após o intervalo da sessão. É fundamental destacar que a psilocibina é administrada em um ambiente controlado e estruturado, sob a supervisão de profissionais de saúde, o que contribui significativamente para minimizar quaisquer riscos potenciais associados ao seu uso terapêutico. A abordagem cuidadosa e a monitorização durante o processo terapêutico são elementos cruciais para garantir a segurança dos pacientes e a gestão eficaz de eventuais efeitos adversos. Esses resultados preliminares sustentam as previsões de condução de estudos

controlados, com amostras mais amplas, para aprofundar a investigação sobre a eficácia e os mecanismos subjacentes aos efeitos terapêuticos da psilocibina no tratamento da dependência de álcool. Nesse bojo, a psilocibina também tem sido objeto de estudo recente também devido ao seu potencial no tratamento de transtornos de humor, ansiedade e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Segundo o estudo guiado por FA, M. et al. 2006, nove indivíduos investigados com Transtorno Obsessivo-compulsivo (TOC), conforme critérios estabelecidos no DSM-IV, sem apresentar qualquer outro transtorno psiquiátrico grave, foram submetidos a até 4 exposições de dose única de psilocibina, variando de doses subalucinógenas a francamente alucinógenas. As doses, começando com baixa (100 mg/kg), média (200 mg/kg) e alta (300 mg/kg), foram administradas sequencialmente, sendo administradas aleatoriamente uma dose muito baixa (25 mg/kg) em um procedimento duplo-cego em qualquer momento após a primeira dose. Os dias de teste foram separados por pelo menos uma semana. Cada sessão teve duração de 8 horas em um ambiente ambulatorial controlado, seguida pela transferência dos indivíduos para uma unidade de internação psiquiátrica para observação durante a noite. A Escala Obsessiva Compulsiva de Yale-Brown (YBOCS) e uma escala visual analógica para avaliar a gravidade geral dos sintomas obsessivo-compulsivos foram administrados em intervalos de 0, 4, 8 e 24 horas após a ingestão da substância. Além disso, a Escala de Avaliação de Alucinógenos foi aplicada após 8 horas, enquanto os sinais estranhos foram registrados em 0, 1, 4, 8 e 24 horas após a ingestão da psilocibina. Este estudo foi conduzido entre novembro de 2001 e novembro de 2004. Através desse estudo, os resultados observados foram que uma única dose dessa substância, administrada em um ambiente terapêutico controlado, tem a influência de induzir mudanças neurobiológicas e psicológicas que resultam em melhorias significativas nos sintomas a longo prazo. Referindo-se à ansiedade, estudos iniciais também sugerem que a psilocibina pode ser eficaz no tratamento de transtornos de ansiedade, incluindo transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). A substância parece induzir estados de consciência alterados que permitem aos pacientes processar emoções intensas e traumas passados, levando a reduções significativas nos sintomas de ansiedade e, em alguns casos, uma melhoria na qualidade de vida. Quanto ao transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), há pesquisas preliminares que indicam que a psilocibina pode desempenhar um papel no tratamento desse distúrbio. A substância parece facilitar mudanças na percepção e no processamento cognitivo, o que pode ajudar os pacientes a ganhar uma nova perspectiva em relação aos seus pensamentos obsessivos e comportamentos compulsivos. No entanto, é importante mencionar que mais estudos são necessários para compreender plenamente os efeitos terapêuticos e a

segurança da psilocibina no tratamento do TOC. Portanto, embora haja um interesse crescente na psilocibina como uma possível opção terapêutica para transtornos de humor, ansiedade e TOC, mais estudos clínicos são necessários para avaliar sua eficácia, segurança a longo prazo e o estabelecimento de protocolos de tratamento específicos.

Efeitos adversos

O estudo de Psiuk, D. et. Al., 2022 que compara e revisa o potencial da escetamina e psilocibina, selecionou 12 ensaios clínicos realizados com somente participantes humanos e publicados nos últimos 10 anos, que não incluiu estudos direcionados apenas a depressão pois o foco principal foi analisar os efeitos depressivos da droga. Nos estudos selecionados sobre psilocibina, duas das doze investigaram os efeitos dessa substância em comparação com um placebo em pacientes que sofrem de depressão em condições ambientais fatais. Em outra pesquisa, a psilocibina foi comparada com o escitalopram, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), em pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior (TDM). No que diz respeito à escetamina, todos os estudos prolongados avaliaram os efeitos dessa substância em comparação com antidepressivos ocasionais no tratamento da depressão resistente ao tratamento (TRD).

Assim, nenhum dos estudos revisados por Psiuk, D. et. Al., 2022 com psilocibina revelou qualquer efeito adverso grave durante o período de administração. Os efeitos adversos psiquiátricos mais comuns foram desconforto psicológico e ansiedade transitória, enquanto os somáticos mais comuns foram cefaleia, pressão arterial e frequência cardíaca elevadas, náuseas e vômitos. Infere-se que todos os sintomas foram transitórios, toleráveis e foram resolvidos no mesmo dia, com a maioria dos pacientes aptos a alta 1,5 horas após a administração. Em relação aos efeitos colaterais psiquiátricos, não foram administradas intervenções farmacológicas (por exemplo, benzodiazepínicos, antipsicóticos) durante as sessões de dosagem de psilocibina, nenhum participante ficou viciado em psilocibina, não houve casos de sintomas psicóticos prolongados ou transtorno de percepção persistente de alucinógenos, e nenhum participante necessitou internação psiquiátrica.

Entretanto o estudo Kovacevich, et. al., 2023 coletou uma amostra composta por 2.833 entrevistados que concluíram todas as avaliações iniciais aproximadamente duas semanas antes de experimentar a psilocibina. Deste grupo, 1.182 participantes responderam à pesquisa

pós-uso entre 2 a 4 semanas após a experiência, e 657 participantes completaram a pesquisa de acompanhamento final entre 2 a 3 meses após o uso da psilocibina. A maioria dos participantes era composta por homens brancos com ensino superior, residentes nos Estados Unidos, e apresentava histórico prévio de uso de psicodélicos, com uma idade média de 40 anos. Os participantes utilizaram predominantemente cogumelos secos contendo psilocibina (dose média = 3,1 gramas) para fins de "autoexploração".

A análise de dados longitudinais prospectivos, coletados antes e depois da experiência planejada com psilocibina, revelou reduções persistentes médias na ansiedade, depressão e uso indevido de álcool. Além disso, observou-se um aumento na flexibilidade cognitiva, regulação emocional, bem-estar espiritual e extroversão, juntamente com a diminuição do neuroticismo e esgotamento após o uso da psilocibina. No entanto, uma minoria de participantes (11% nas 2-4 semanas e 7% nos 2-3 meses) relatou efeitos negativos persistentes após o uso da psilocibina, como flutuações de humor e sintomas depressivos.

No relato de caso de Halim, H. J. et al., 2023 no qual um jovem caucasiano de 21 anos, diagnosticado recentemente com transtorno bipolar e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, apresentou-se ao pronto-socorro acompanhado por sua mãe, preocupados com sintomas de mania e psicose. O paciente relatou o uso recorrente de psilocibina não sabendo a quantidade exata ingerida nas semanas anteriores à internação, experimentando apenas os efeitos imediatos eufóricos associados à substância, que desapareciam em poucas horas, também consumiu álcool e cannabis regularmente. Dois dias após o último uso, desenvolveu sintomas consistentes com mania, incluindo humor elevado, aumento de energia, grandiosidade e comportamentos de risco. O diagnóstico estabelecido foi transtorno bipolar induzido por substância, tipo maníaco. Durante a internação, recebeu tratamento com divalproato de sódio de liberação retardada e risperidona. Devido ao aumento da agitação psicomotora, iniciou-se lorazepam, posteriormente reduzido gradualmente. Na alta hospitalar, observou-se melhora no insight do paciente, bem como uma redução da energia, pensamentos delirantes e humor expansivo.

A justificativa desses sintomas conflui para a ação agonista sobre 5-HT_{2A}, semelhante a outros agentes pró-serotonina que podem levar indivíduos com propensões bipolares a um estado maníaco. O uso repetido de psilocibina associado a outras substâncias ilícitas, sem o

uso de antidepressivos ou estabilizadores de humor, resultou no primeiro episódio maníaco completo.

4 CONCLUSÃO

Uma análise abrangente dos artigos examinados revelou uma ampla gama de áreas de investigação relacionadas ao uso terapêutico da psilocibina. Entre os transtornos investigados, a depressão foi o tema mais abordado, seguido por problemas relacionados à dependência de substâncias, transtornos de ansiedade, Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), entre outros. Dos resultados apresentados anteriormente focados na depressão, foram identificados vários subtipos de transtornos depressivos, incluindo depressão resistente ao tratamento, depressão moderada a grave e casos unipolares e bipolares.

Destaca-se que o uso da psilocibina no tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) foi investigado nos resultados analisados anteriormente em uma proporção significativa, representando 40% da contagem de artigos explorados. Além disso, a psilocibina foi examinada em relação aos transtornos de substâncias, transtornos de humor, ansiedade, transtorno bipolar e de mania, demonstrando a diversidade de aplicações potenciais desta substância.

Os estudos dedicados ao tratamento da dependência, principalmente relacionados ao álcool e ao tabaco, forneceram informações sobre os efeitos terapêuticos da psilocibina. No entanto, é importante notar que alguns estudos relatam efeitos colaterais adversos, como a ocorrência de sintomas maníacos em altas doses, persistência de sintomas depressivos em casos específicos e episódios de cefaleia transitória. Além disso, alguns estudos mencionaram o aumento temporário da frequência cardíaca e das reações disfóricas após o uso da psilocibina.

Embora tenham sido relatados efeitos colaterais em certos estudos, é notável que outros artigos destacaram a ausência de dependência e a insignificância dos efeitos colaterais. Esses resultados ressaltam a importância de obrigações com estudos controlados adicionais, visando investigar mais profundamente os efeitos terapêuticos da psilocibina em uma variedade de condições de saúde mental, avaliando simultaneamente sua segurança e eficácia clínica.

REFERÊNCIAS

ANEES BAHJI et al. Efficacy and Safety of Four Psychedelic-Assisted Therapies for Adults with Symptoms of Depression, Anxiety, and Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Psychoactive Drugs*, p. 1–16, 15 nov. 2023..

BANUSHI, B.; POLITO, V. A Comprehensive Review of the Current Status of the Cellular Neurobiology of Psychedelics. *Biology*, v. 12, n. 11, p. 1380, 1 nov. 2023.

BOGENSCHUTZ, M. P., FORCEHIMES, A. A., POMMY, J. A., WILCOX, C. E., BARBOSA, P. C., & STRASSMAN, R. J. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol*. 2015 Mar;29(3):289-99. doi: 10.1177/0269881114565144. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25586396.

BUSCH, A. K.; JOHNSON, W. C. L.S.D. 25 as an aid in psychotherapy; preliminary report of a new drug. *Diseases of the Nervous System*, v. 11, n. 8, p. 241–243, 1 ago. 1950.

CARHART-HARRIS, R. L. et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, 13 out. 2017.

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.; GOODWIN, G. M. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology*, v. 42, n. 11, p. 2105–2113, 26 abr. 2017.

CIPRIANI, A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, v. 391, n. 10128, p. 1357–1366, abr. 2018.

DA COSTA, S. C. et al. Psychedelic drugs for psychiatric disorders. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 440, p. 120332, set. 2022.

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, 1 abr. 2022.

DE VEEN, B. T., SCHELLEKENS, A. F., VERHEIJ, M. M., & HOMBERG, J. R. Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert Rev Neurother*. 2017 Feb;17(2):203-212. doi: 10.1080/14737175.2016.1220834. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27684102.

DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. et al. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain research bulletin*, v. 126, n. Pt 1, p. 89–101, 2016.

GALLEGOS, M. et al. Work, telework, and mental health during COVID-19. *Ciencia & Saude Coletiva*, v. 28, n. 10, p. 3015–3022, 1 out. 2023.

GARCIA-ROMEY, A., GRIFFITHS, R. R., & JOHNSON, M. W. Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr Drug Abuse Rev.* 2014;7(3):157-64. doi: 10.2174/1874473708666150107121331. PMID: 25563443.

GEYER, M. A. A brief historical overview of psychedelic research. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, p. S2451-9022(23)003142, 22 nov. 2023.

GRIFFITHS, R. R. et al. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, v. 187, n. 3, p. 268–283, 7 jul. 2006.

GUNTHER, M. A revolução psicodélica na saúde mental. Disponível em: <<https://ssir.com.br/saude/a-revolucao-psicodelica-na-saude-mental>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

HALIM, H. J. et al. Manic episode following psilocybin use in a man with bipolar II disorder: a case report. *Frontiers in Psychiatry*, v. 14, 22 set. 2023.

HEIFETS, B. D.; MALENKA, R. C. Disruptive Psychopharmacology. *JAMA Psychiatry*, v. 76, n. 8, p. 775, 1 ago. 2019.

HORIZONTE, B. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS -UFMG INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS -ICB DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA JÉSSICA FERREIRA FARIA FUNGOS ALUCINÓGENOS: Uma revisão sobre o Psilocybe sp. e a substância Psilocibina. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/ICBB-BDATGH/1/fungos_alucin_genos.pdf>.

IRIZARRY, R., WINCZURA, A., DIMASSI, O., DHILLON, N., MINHAS, A., & LARICE, J. Psilocybin as a Treatment for Psychiatric Illness: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Nov 22;14(11):e31796. doi: 10.7759/cureus.31796. PMID: 36569662.

JOHNSON, M. W., GARCIA-ROMEY, A., COSIMANO, M. P., & GRIFFITHS, R. R. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol.* 2014 Nov;28(11):983-92. doi: 10.1177/0269881114548296. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25213996.

KO, K. et al. Predicting the Intensity of Psychedelic-Induced Mystical and Challenging Experience in a Healthy Population: An Exploratory Post-Hoc Analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 19, p. 2105–2113, 202

LOWE, H., TOYANG, N., STEELE, B., VALENTINE, H., GRANT, J., ALI, A., NGWA, W., & GORDON, L. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules*. 2021 May 15;26(10):2948. doi: 10.3390/molecules26102948. PMID: 34063505; PMCID: PMC8156539.

MONTGOMERY, C.; ROBERTS, C. A. Neurological and cognitive alterations induced by MDMA in humans. *Experimental Neurology*, v. 347, p. 113888, jan. 2022.

MORENO, F. A., WIEGAND, C. B., TAITANO, E. K., DELGADO, P. L. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 Nov;67(11):1735-40. doi: 10.4088/jcp.v67n1110. PMID: 17196053.

NAYAK, S. et al. Naturalistic psilocybin use is associated with persisting improvements in mental health and wellbeing: results from a prospective, longitudinal survey. *Frontiers in Psychiatry*, v. 14, 19 set. 2023.

NUTT, D.; CARHART-HARRIS, R. The Current Status of Psychedelics in Psychiatry. *JAMA Psychiatry*, 29 jul. 2020.

NUTT, D.; ERRITZOE, D.; CARHART-HARRIS, R. Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*, v. 181, n. 1, p. 24–28, 2 abr. 2020.

PAULO DALGALARRONDO. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. Porto Alegre: Artmed, 2018.

POLEG, S. et al. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 89, p. 90–96, mar. 2019.

POLLAN, M. *How to change your mind: the new science of psychedelics*. London: Penguin Books, 2018.

RAITHATHA, S. A. et al. Novel Psilocin Prodrugs with Altered Pharmacological Properties as Candidate Therapies for Treatment-Resistant Anxiety Disorders. *Journal of Medicinal Chemistry*, 20 nov. 2023.

RIGHETTO, F. Centro de Pesquisa em Ciência, Tecnologia e Sociedade. Disponível em: <<https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/291-os-psicodelicos-va-revolucionar-a-psiQUIATRIA>> , 2023.

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