



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Bárbara Leal Nunes Schmelzer

PSILOCIBINA NA TERAPIA PSICO-ONCOLÓGICA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Florianópolis
2021

Bárbara Leal Nunes Schmelzer

PSILOCIBINA NA TERAPIA PSICO-ONCOLÓGICA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II – ACL 5142 do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito básico para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Alcibia Helena de Azevedo
Maia

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Leal Nunes Schmelzer, Bárbara

Psilocibina na terapia psico-oncológica: uma revisão de
escopo / Bárbara Leal Nunes Schmelzer; orientadora, Alcíbia
Helena de Azevedo Maia, 2021.
59 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

Bárbara Leal Nunes Schmelzer

PSILOCIBINA NA TERAPIA PSICO-ONCOLÓGICA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado e aprovado em sua forma final pela
Coordenadoria Trabalho de Conclusão de Curso do Departamento de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 13 de maio de 2021.

Prof^ª. Dra. Marení Rocha Farias
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dra Alcíbia Helena de Azevedo Maia
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Dra Camila Marchioni
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Dra Lílian Sibelle Campos Bernardes
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus pais pelo amor, compreensão e por sempre me apoiarem nas minhas escolhas.

À minha orientadora Prof^a Alcíbia Helena de Azevedo Maia pela dedicação e por todos os ensinamentos e sugestões que contribuíram muito na elaboração desse trabalho.

Agradeço também à banca examinadora, pela disponibilidade e contribuições. Aos meus professores da graduação por compartilharem seus conhecimentos, os quais influenciaram diretamente na minha formação acadêmica.

Aos meus gatos Tinho, Amélia e Olívia por sempre estarem ali comigo, pedindo colo e carinho, enquanto lia, escrevia e quebrava a cabeça. Agradeço até mesmo quando vocês sentavam em cima do teclado do computador em busca de atenção. Mamãe ama muito vocês!

Agradeço também à Mari por ser essa amiga maravilhosa que sempre esteve ao meu lado. À Bruna pela amizade durante todo o curso, pelas noitadas de estudos juntas e também pelas festas. Por fim, aos meus amigos Gi, Ale, José e Tiago por me acompanharem nessa jornada, por aguentarem eu enchendo o saco com os resultados desse trabalho que aparentemente só eu acho incríveis, mas também pelas dicas, e principalmente, me ajudarem a relaxar.

RESUMO

O diagnóstico de um câncer coloca o paciente frente a dificuldades e medos, em que o desenvolvimento de transtornos psicológicos é comum. Estudos indicam uma alta prevalência de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes oncológicos. Esse quadro está associado à baixa adesão ao tratamento quimioterápico e taxas de mortalidade mais altas. Com o intuito de auxiliar esses pacientes, surgiu a psico-oncologia. Nessa área, as opções de tratamentos farmacológicos disponíveis consistem na utilização diária de medicamentos, como os antidepressivos, por longos períodos, os quais apresentam diversas limitações. Diante dessas questões, a busca por novas terapias é essencial. Descobriu-se que os psicodélicos são benéficos no âmbito da psico-oncologia, dentre eles destaca-se a psilocibina, um alcaloide psicoativo presente nos cogumelos alucinógenos do gênero *Psilocybe*. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de escopo sobre o potencial terapêutico da psilocibina em pacientes com depressão ou ansiedade associados ao câncer. As bases de dados utilizadas foram PubMed, SCOPUS, Web of Science, Embase, Cinahl, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde. Incluíram-se estudos clínicos publicados até dezembro de 2020 que contemplassem os objetivos dessa revisão. Foram identificados 522 artigos, os quais foram filtrados pelos critérios de inclusão e exclusão, totalizando três artigos. Todos os ensaios clínicos selecionados foram randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e cruzados. A metodologia empregada nos três estudos foi semelhante, constituindo na terapia assistida, em que administrou-se a psilocibina ou placebo (niacina ou dose baixa de psilocibina) em duas sessões experimentais de modelo cruzado, com acompanhamento de profissionais. Questionários validados foram aplicados em diferentes pontos de tempo a fim de obter os resultados. Todos os estudos demonstraram que a psilocibina, administrada em dose única e em conjunto com a psicoterapia, produziu benefícios clínicos rápidos (imediatamente após o final das sessões), robustos e sustentados por até oito meses em termos de redução da ansiedade e da depressão, além de aumentar a qualidade de vida, a aceitação da morte e o otimismo. Os participantes relataram poucos efeitos adversos, os quais foram leves e transitórios. Assim, conclui-se que a terapia com psilocibina assistida fornece um modelo alternativo e revolucionário, apresentando benefícios em relação à terapia convencional, para o tratamento de pacientes com depressão e ansiedade associadas ao câncer. No entanto, mais estudos são necessários a fim de assegurar a viabilidade, a eficácia e a segurança da psilocibina, bem como aprofundar o entendimento dos mecanismos de ação.

Palavras-chave: psilocibina; psicodélicos; tratamento alternativo; depressão; ansiedade; transtornos psicológicos; pacientes oncológicos; câncer.

ABSTRACT

Clinically significant anxiety and depression are common in patients with cancer. These symptoms are associated with low adherence to chemotherapy and higher mortality rates. Psycho-oncology aims to help these patients, through psychotherapy and medications. Pharmacological treatment consists of the daily use of antidepressants for long periods, with several limitations. In this context, the search for new therapies is essential. Research suggests a role for psilocybin, a psychoactive alkaloid present in hallucinogenic mushrooms of the genus *Psilocybe*, to treat cancer-related anxiety and depression. This study aimed to conduct a scoping review of the therapeutic potential of psilocybin in patients with depression or anxiety associated with cancer. The databases used were PubMed, SCOPUS, Web of Science, Embase, Cinahl, Scielo, and Biblioteca Virtual em Saúde. 522 articles were identified, which were filtered by the inclusion and exclusion criteria, selecting three clinical studies. All trials were randomized, double-blind, placebo-controlled, and crossover. The methodology used in the three studies was similar, constituting assisted therapy, in which psilocybin or placebo (niacin or low dose psilocybin) was administered in two experimental crossover sessions in conjunction with psychotherapy. Validated questionnaires were applied at different time points to obtain the results. All trials have shown that single moderate-dose psilocybin produced immediate, robust, and sustained anxiolytic and anti-depressant effects, which persist for up to eight months. Besides, decreases in cancer-related demoralization and hopelessness improved spiritual wellbeing and increased quality of life. Participants reported few adverse effects, which were mild and transient. Thus, it is concluded that psilocybin-assisted therapy provides an alternative and revolutionary model, presenting several benefits in comparison to conventional therapy, for the treatment of cancer-related depression and anxiety associated. However, further studies are needed to ensure the viability, efficacy, and safety of psilocybin, as well as the understanding of the mechanisms of action.

Keywords: psilocybin; psychedelics; alternative treatment; depression; anxiety; psychological disorders; cancer patients; cancer.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - <i>Psilocybe cubensis</i> , uma das espécies de cogumelos que produz psilocibina | 15 |
| Figura 2 - Estrutura molecular da psilocibina | 16 |
| Figura 3 - Linha do tempo da psilocibina..... | 17 |
| Figura 4 - Fluxograma descritivo da metodologia..... | 22 |
| Figura 5 - Fluxograma da identificação dos estudos | 23 |
| Figura 6 - Características mais relevantes dos participantes | 27 |
| Figura 7 - Diagrama do protocolo experimental utilizado nos estudos..... | 28 |
| Figura 8 - Representação gráfica dos resultados primários..... | 31 |
| Figura 9 - Efeitos adversos relatados durante as sessões experimentais. | 34 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 - Estudos clínicos selecionados para a revisão | 24 |
| Quadro 2 - Principais aspectos dos estudos clínicos | 26 |
| Quadro 3 - Finalidade dos questionários aplicados | 29 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|--|
| ADT | Antidepressivos tricíclicos |
| AIDS | Síndrome da imunodeficiência adquirida |
| AMPA | Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico |
| BNDF | Fator neurotrófico derivado do cérebro |
| BVS | Biblioteca Virtual em Saúde |
| DMN | Rede de modo padrão |
| DMT | Dimetiltryptamina |
| DSM-IV | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> |
| EAs | Efeitos adversos |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FC | Frequência cardíaca |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| fMRI | Ressonância magnética funcional |
| 4-HIA | 4-hidroxi-indol-3-acetaldeído |
| 4-HIAA | Ácido 4-hidroxi-indol-3-acético |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana |
| HPPD | Transtorno perceptivo persistente de alucinógenos |
| 4-HT | 4-hidroxitriptofol |
| 5HT | 5-hidroxitriptamina |
| INCA | Instituto Nacional de Câncer |
| ISRS | Inibidores seletivos da recaptção de serotonina |
| JHU | <i>Johns Hopkins University</i> |
| LSD | Dietilamida do ácido lisérgico |
| NMDA | N-metil-D-aspartato |
| NYU | <i>New York University</i> |
| PA | Pressão arterial |
| TOC | Transtorno obsessivo-compulsivo |
| UCLA | <i>University of California Los Angeles</i> |
| UGTs | UDP-glucuronosiltransferase |

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1 | A psico-oncologia..... | 12 |
| 1.2 | O uso de psicodélicos na terapia..... | 14 |
| 1.2.1 | Psilocibina..... | 15 |
| 1.3 | Avaliação do cenário: tratamento com psilocibina x câncer. | 17 |
| 2 | OBJETIVOS | 19 |
| 2.1 | Objetivo Geral | 19 |
| 2.2 | Objetivos Específicos | 19 |
| 3 | METODOLOGIA..... | 20 |
| 4 | RESULTADOS | 23 |
| 4.1 | Caracterização dos estudos selecionados..... | 23 |
| 4.2 | Resultados primários | 30 |
| 4.3 | Resultados secundários | 32 |
| 4.4 | Efeitos adversos | 33 |
| 5 | DISCUSSÃO | 35 |
| 5.1 | Tratamento farmacológico convencional e a psilocibina | 35 |
| 5.1.1 | Eficácia e segurança da psilocibina a longo prazo..... | 37 |
| 5.2 | Aspectos farmacocinéticos | 38 |
| 5.3 | Aspectos farmacodinâmicos: potenciais mecanismos de ação | 39 |
| 5.4 | Dependência, toxicidade e danos associados à psilocibina | 40 |
| 5.5 | Experiências relatadas pelos participantes..... | 42 |
| 5.6 | Limitações dos estudos e o futuro | 45 |
| 6 | CONCLUSÃO..... | 48 |
| | REFERÊNCIAS..... | 49 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 A PSICO-ONCOLOGIA

Os pacientes oncológicos têm uma maior suscetibilidade a apresentar sintomas ansiosos e humor deprimido (OSTUZZI *et al.*, 2015). O diagnóstico do câncer coloca o paciente frente a dificuldades e medos, principalmente em relação ao fim da vida. Cerca de 80% dos pacientes vivendo com câncer sofrem de pensamentos angustiantes em torno da morte (GROSSMAN *et al.*, 2018). Ainda, os tratamentos antineoplásicos representam uma possível causa da depressão, como ocorre em 21% a 58% dos pacientes em terapia com interferon-alfa. Acredita-se que a ativação de citocinas pró-inflamatórias e a resposta à destruição de tecidos, efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia, sejam os principais mecanismos biológicos associados aos sintomas depressivos (BOTTINO; FRÁGUAS; GATTAZ, 2009; RAISON *et al.*, 2005). Adicionalmente, as alterações metabólicas, a dor crônica e possíveis intervenções cirúrgicas podem representar fatores de risco (ONITILLO; NIETERT; EGEDE, 2006).

No ano de 2020 ocorreram 19,3 milhões de novos casos de câncer e 10 milhões de óbitos no mundo. O câncer de mama foi o mais diagnosticado, representando quase 12% do total de casos. A estimativa para 2040 é de 28,4 milhões de casos, um aumento de 47% em relação a 2020 (SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que em 2021 ocorrerão 625 mil novos casos de câncer (INCA, 2020).

A prevalência do transtorno de humor em pacientes oncológicos varia de acordo com o tipo e estágio do câncer e com a idade e sexo do paciente, sendo as mulheres mais acometidas (FANGER *et al.*, 2010; FERREIRA *et al.*, 2016). O câncer de mama se mostrou o tipo com maior incidência de depressão e ansiedade (MENDONÇA; SILVA; CAULA, 2004). Ainda neste contexto, Zabora e colaboradores relataram que a prevalência geral foi de 35,1%, que variou de 29,6% para pacientes com câncer ginecológico a 43,4% para pacientes com câncer de pulmão (ZABORA *et al.*, 2001). Esses achados correspondem com os dados apontados no estudo de Ferreira e colaboradores, em que a prevalência de ansiedade e depressão encontrada foi de 31,33% e 26,18%, respectivamente (FERREIRA *et al.*, 2016), e com o estudo de Bottino e colaboradores, que descreveu uma prevalência de 22% para depressão (BOTTINO; FRÁGUAS; GATTAZ, 2009).

Os sintomas incluem alterações no humor, ansiedade, anedonia, sono e apetite modificados, isolamento social e desejo de morte apressada. Também pode se manifestar como uma síndrome neurovegetativa, com fadiga, anorexia, dor e retardo psicomotor. Esse quadro prejudica a adesão aos tratamentos e prolonga o tempo de hospitalização, diminuindo a qualidade e expectativa de vida dos pacientes (RAISON *et al.*, 2005). Nesse contexto, a taxa de mortalidade entre os pacientes com câncer e depressão grave se mostrou 39% maior com relação ao total de pacientes oncológicos, indicando que essa seja um fator de risco independente na mortalidade por câncer (SATIN; LINDEN; PHILLIPS, 2009).

A psico-oncologia surgiu com o intuito de auxiliar os pacientes a encontrarem maneiras de lidar com o sofrimento decorrente do diagnóstico do câncer (ALVES; VIANA; SOUZA, 2018), visto que frequentemente os médicos oncologistas têm dificuldade para detectar e tratar sintomas psiquiátricos (CHOCHINOV, 2001). Medicamentos e psicoterapia cognitiva comportamental são recursos que podem ser utilizados. Dentre os medicamentos, destaca-se o uso de antidepressivos, como os tricíclicos (ADT) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), que atuam aumentando a concentração de monoaminas na fenda sináptica (FISCH, 2004).

Os ADT agem por meio da inibição da recaptação de dopamina, serotonina e noradrenalina. Além da ação terapêutica, atuam em outros receptores, manifestando efeitos antimuscarínicos, anti-histamínicos e anti- α_2 adrenérgicos que ocasionam efeitos indesejáveis como retenção urinária, constipação intestinal, ganho de peso e sonolência. Os ISRS são mais modernos, apresentando maior segurança. Todavia, os efeitos adversos, apesar de menores, ainda estão presentes, como a disfunção sexual e distúrbios gastrointestinais (MORENO; HUPFELD; SOARES, 1999). Essas reações adversas podem não ser toleradas pelos pacientes oncológicos, principalmente por já sofrerem complicações induzidas pelos quimioterápicos, dificultando a adesão (BOTTINO; FRÁGUAS; GATTAZ, 2009).

Ademais, os sintomas depressivos precisam ser aliviados rapidamente, pois afetam a progressão do câncer, o que não acontece com os antidepressivos, pois levam de três a seis semanas para o início dos efeitos terapêuticos (FRAZER; BENMANSOUR, 2002).

Cerca de 50% dos pacientes que iniciam o tratamento farmacológico para depressão não respondem à primeira medicação e, mesmo depois de quatro terapias diferentes, cerca de um terço dos pacientes não apresenta melhora, caracterizando um alto índice de resistência (GAYNES, 2009; WARDEN *et al.*, 2007).

Diante dessas questões, a pesquisa por novas terapias é fundamental, dentre elas destaca-se o uso de psicodélicos, administrados em um ambiente controlado com acompanhamento profissional.

1.2 O USO DE PSICODÉLICOS NA TERAPIA

Os psicodélicos clássicos consistem em um grupo diverso de compostos biologicamente ativos e têm sido utilizados por diversas civilizações há séculos, incorporados em rituais religiosos, de iniciação e de cura, sendo a ponte de ligação com as divindades. São capazes de produzir um perfil único de pensamentos, percepções e emoções e podem ser divididos estruturalmente em duas classes de alcaloides: triptaminas, incluindo psilocibina, dimetiltriptamina (DMT) e dietilamida do ácido lisérgico (LSD, do inglês *Lysergic Acid Diethylamide*), e as feniletilaminas, como a mescalina (GROB *et al.*, 2013).

Com o avanço da ciência farmacêutica, no século XIX, iniciou-se estudos com essas substâncias, principalmente com a mescalina, presente no cacto *Lophophora williamsii*, mais conhecido como Peyote, que era o alucinógeno mais utilizado no mundo (BRAND, 1967; PERRINE, 2001; SCHULTES, 1963).

No entanto, esses compostos só receberam atenção da comunidade científica após a síntese e identificação da psicoatividade do LSD, em 1943 (HOFMANN, 1985). Houve mais de 1000 artigos clínicos publicados entre 1950 e 1965 com evidências empolgantes (GRINSPOON, 1981).

No final dos anos 1960, com o movimento hippie nos Estados Unidos da América (EUA), a crescente associação de alucinógenos com o uso indiscriminado e recreativo provocou uma reação política em que a pesquisa foi marginalizada e o financiamento do governo cessou, pondo fim as pesquisas deste modelo promissor de tratamento psiquiátrico (NICHOLS, 2018).

Nos últimos anos, o interesse científico pelos psicodélicos ressurgiu e esses mostraram-se benéficos no contexto da psiquiatria (GROB *et al.*, 2013). Descobriu-se que os psicodélicos são capazes de reduzir os sintomas depressivos, ansiosos e obsessivo-compulsivos, bem como a dependência química (DAVIS *et al.*, 2020; MORENO *et al.*, 2006; OSÓRIO *et al.*, 2015).

1.2.1 Psilocibina

A psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) é um alcaloide psicoativo, indolalquilamina, que vem recebendo relevância no tratamento de distúrbios psíquicos. É encontrada nos cogumelos alucinógenos do gênero *Psilocybe* (Figura 1), que apesar de estarem distribuídos mundialmente, possuem uma longa história de uso cerimonial por indígenas da América Central para fins religiosos e de cura, chamados pelo nome asteca de *teonanacatl*, que significa carne dos deuses (GROB *et al.*, 2013).

Figura 1 – *Psilocybe cubensis*, uma das espécies de cogumelos que produz psilocibina.



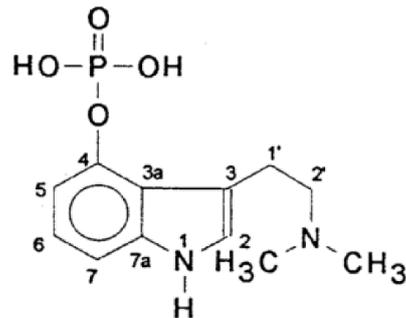
Fonte: MUSHROOM OBSERVER (2013).

No século XVI, com a chegada dos europeus na América, os colonizadores espanhóis entraram em contato com a psilocibina e, assustados com os efeitos alucinógenos, os quais eram condenados pela Igreja Católica pela associação com entidades malignas, proibiram o consumo pelos povos nativos. A Inquisição Espanhola perseguiu a realização dos cultos e sentenciou à morte muitos praticantes. O consumo dos cogumelos alucinógenos ficou restrito a tribos isoladas, na clandestinidade (ESCOBAR; ROAZZI, 2010; GROB *et al.*, 2013).

Em 1957, o micologista R. Gordon Wasson e sua esposa, a médica Valentina Wasson, foram convidados pelo povo indígena Mazateca a participar de um ritual de cura usando o *Psilocybe mexicana* (RIEDLINGER, 1990 apud GROB *et al.*, 2013). O micologista publicou suas observações na imprensa americana e enviou amostras do cogumelo para o químico Albert Hofmann, que publicou um artigo em 1958, relatando o sucesso em identificar e sintetizar o

princípio ativo, a psilocibina (WASSON, 1957 apud ROSS, 2018; HOFMANN, 1985). Sua estrutura molecular é mostrada na Figura 2.

Figura 2 – Estrutura molecular da psilocibina.

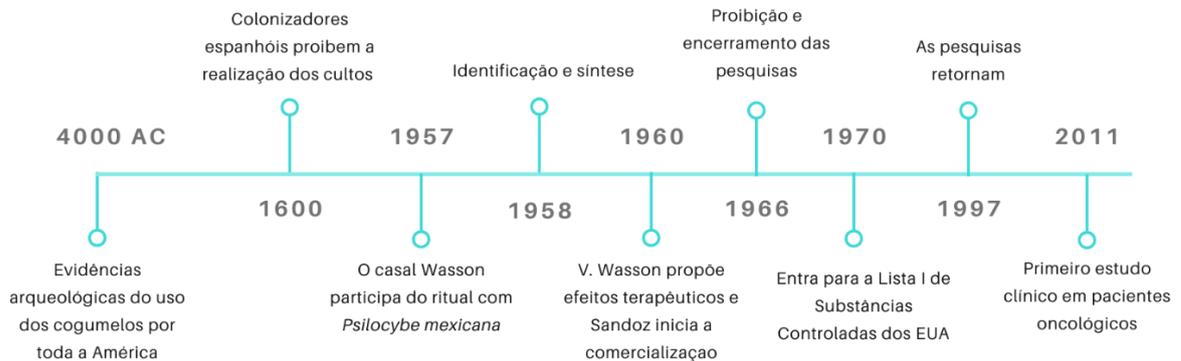


Fonte: PASSIE *et al* (2002).

Valentina Wasson foi responsável por introduzir a psilocibina na medicina ocidental, o que ocorreu em 1960. Ela sugeriu que a substância teria efeitos terapêuticos no tratamento da depressão e ansiedade, inclusive do sofrimento emocional em pacientes terminais (GROF; HALIFAX, 1977). Então, a psilocibina passou a ser sintetizada e comercializada em muitos países sob o nome comercial de Indocybin[®] pela empresa farmacêutica Sandoz (PASSIE *et al.*, 2002).

Embora o Indocybin[®] tenha sido usado com segurança e diversos ensaios clínicos confirmaram seus benefícios, a reação social, ocasionada pelos efeitos alucinógenos da substância, levou à proibição e a pesquisa foi interrompida em 1966 (JOHNSON *et al.*, 2018). Após um período de hiato de mais de 30 anos, as pesquisas com a psilocibina foram retomadas e essa tem se mostrado promissora no tratamento de diversas condições (GROB *et al.*, 2013; JOHNSON; GRIFFITHS, 2017). A Figura 3 apresenta uma linha do tempo com os principais acontecimentos na história da psilocibina.

Figura 3 – Linha do tempo da psilocibina.



Fonte: A autora (2021).

1.3 AVALIAÇÃO DO CENÁRIO: TRATAMENTO COM PSILOCIBINA X CÂNCER

A descoberta de um câncer muda o estilo de vida e a maneira de pensar do paciente, que necessita enfrentar algo que coloca sua vida em risco. Enquanto alguns pacientes são capazes de lidar com os desafios da doença, outros desenvolvem transtornos psicológicos, com uma alta prevalência de ansiedade e sintomas depressivos (MITCHELL *et al.*, 2011; WILSON *et al.*, 2007). O tratamento é comumente realizado com o uso diário de antidepressivos, por longos períodos, os quais possuem diversas limitações, como a demora para o início dos efeitos terapêuticos e os efeitos adversos.

Apesar do grande impacto da depressão e ansiedade em pacientes com câncer, a eficácia das terapias existentes é controversa. Existem poucos estudos clínicos e os resultados apresentados não são consistentes (OSTUZZI *et al.*, 2015). Embora os antidepressivos consistem na terapêutica mais abordada nesses pacientes, não existe um medicamento aprovado que apresente potencial terapêutico nessa condição clínica (VARGAS *et al.*, 2020).

A busca por novas terapias, visando melhorar a eficácia do tratamento, acelerar o tempo necessário para a remissão dos sintomas e minimizar os eventos adversos é essencial neste cenário (UPPAL *et al.*, 2010). As pesquisas envolvendo os efeitos terapêuticos da psilocibina na psico-oncologia são recentes, dado as décadas em que permaneceram restringidas. O primeiro ensaio clínico ocorreu em 2011 e, desde então, o interesse científico na substância vem crescendo, entretanto, ainda é fundamental o desenvolvimento de mais estudos (GROB *et al.*, 2011).

Este trabalho tem o propósito de trazer conhecimentos sobre um possível novo tratamento. Com esse intuito, escolheu-se realizar uma revisão de escopo, pois essa é indicada para assuntos ainda não pesquisados extensivamente, fornecendo uma análise introdutória rápida, mapeando conceitos fundamentais, a fim de sintetizar os materiais produzidos em uma determinada área do conhecimento, e informando a necessidade de uma revisão sistemática completa (ARKSEY; O'MALLEY, 2005; PETERS *et al.*, 2015).

Diante do exposto, a hipótese do presente estudo é que a psilocibina, quando administrada sob assistência psicológica e em doses adequadas, pode diminuir os sintomas depressivos e ansiosos, e aumentar a qualidade de vida de pacientes com diagnóstico de câncer.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de escopo sobre o potencial terapêutico da psilocibina em pacientes com depressão ou ansiedade associados ao câncer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os estudos selecionados conforme o ano de publicação, os autores, país de origem e revista;
- Delinear os estudos científicos selecionados que evidenciam a eficácia da psilocibina na terapia psico-oncológica;
- Levantar os possíveis efeitos adversos do uso da substância na terapia;
- Discutir a viabilidade do uso da psilocibina em pacientes oncológicos com transtornos de humor deprimido e ansiedade;
- Buscar os mecanismos farmacodinâmicos e farmacocinéticos implicados nos efeitos terapêuticos da psilocibina no contexto da psico-oncologia.

3 METODOLOGIA

Este estudo tem como metodologia uma revisão de escopo, em que é possível uma abordagem ampla em vários projetos de estudo, sendo um processo de busca da literatura existente. Consiste em cinco etapas e difere-se das revisões sistemáticas e integrativas por possuir questões de pesquisa amplas, permitir critérios de inclusão e exclusão passíveis de alterações, o nível de evidência científica não ser uma prioridade inicial e a síntese dos dados ser mais qualitativa (DAUDT; VAN MOSSEL; SCOTT, 2013).

A primeira etapa é a identificação da questão inicial de pesquisa frente ao tema escolhido, a qual norteará o estudo, preenchendo as principais lacunas encontradas. Sendo assim, a pergunta desse estudo é: A psilocibina é eficaz no tratamento de transtornos de humor e de ansiedade em pacientes oncológicos?

A segunda etapa consiste em identificar os estudos relevantes a partir da busca em bases de dados, a fim de responder à pergunta de pesquisa. As bases de dados utilizadas foram: PubMed, SCOPUS, Web of Science, Embase, Cinahl, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foi elaborada uma estratégia de busca, com auxílio de uma bibliotecária, em que os descritores MeSH e DeCS foram empregados para direcionar a escolha dos termos e os operadores booleanos “AND/E” e “OR/OU” para associar os termos escolhidos.

Com base nos objetivos propostos, foram escolhidas as seguintes combinações: ("Psilocibina" OR "Psilocybin" OR "Psilocibin" OR "Psilocybine" OR "Psilocibine") AND ("Neoplasms" OR "Neoplasm" OR "Neoplasia" OR "Neoplasias" OR "Neoplasm" OR "Tumors" OR "Tumor" OR "Cancer" OR "Cancers" OR "Oncological Patients" OR "Oncological Patient" OR "Oncology Patients" OR "Oncology Patient" OR "Cancer Patients" OR "Cancer Patient" OR "Medical Oncology" OR "Clinical Oncology" OR "Terminal Care" OR "End of Life Care" OR "End-Of-Life Care" OR "End-Of-Life Cares" OR "End Stage Cancer" OR "Life-Threatening Disease" OR "Terminally Ill"). Optou-se por incluir na busca apenas os descritores relacionados à psilocibina e ao câncer, excluindo os descritores de depressão e ansiedade, visto que todos os estudos relacionados tratam desses transtornos.

Além das bases de dados citadas, a literatura cinzenta também foi utilizada, a qual inclui documentos como depoimentos e relatos de pacientes (ALBERANI; PIETRANGELI; MAZZA, 1990). Essa inserção trouxe ao trabalho uma maior perspectiva, além do que é publicado cientificamente. Os materiais foram buscados em plataformas *online* de clínicas

especializadas em terapias com psicodélicos, de hospitais e universidades que realizam estudos com a psilocibina, do Ministério da Saúde, de notícias e em redes sociais.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis na íntegra, em inglês e português, publicados até dezembro de 2020 sem limite de data inicial, referentes a estudos clínicos que evidenciam a eficácia da psilocibina e sua aplicação no tratamento da depressão e ansiedade associadas ao câncer. As revisões sistemáticas, relatos de caso e análises de acompanhamento de estudos clínicos não foram incluídas no levantamento para a revisão de escopo, entretanto foram utilizadas para embasar os resultados.

Os critérios de exclusão foram: estudos clínicos que contemplem a terapia com a psilocibina em pacientes saudáveis, tratamento de depressão ou ansiedade em pacientes sem diagnóstico de câncer e de outras condições clínicas, como dependência química e transtorno obsessivo-compulsivo, teses e editoriais de revistas.

A seleção dos estudos compõe a terceira etapa, em que realizou-se a triagem dos artigos pela leitura dos títulos, separando os estudos para a leitura dos resumos. Em seguida, os artigos separados foram salvos em PDF e, através do software de gerenciamento de referências Mendeley Desktop V.1.19.4, foram identificados e excluídos os artigos duplicados. Então, os artigos foram filtrados pelos critérios de inclusão e exclusão citados anteriormente, com o intuito de eleger os mais específicos aos objetivos do trabalho, obtendo-se os artigos para a leitura na íntegra.

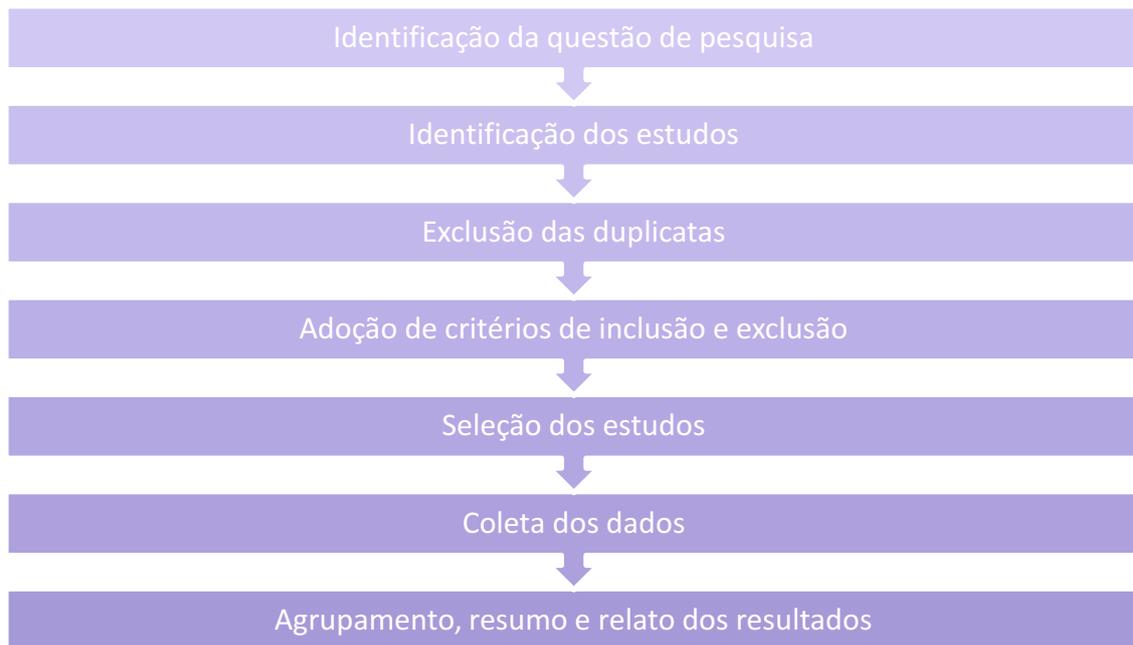
Foram elencadas as informações relevantes presentes nos estudos selecionados, as quais foram organizadas em quadros. Essa forma de apresentação possibilita uma melhor visualização e análise dos dados, consolidando a quarta etapa do trabalho.

Na quinta etapa, as metodologias empregadas foram comparadas, a fim de detectar semelhanças e lacunas nas pesquisas. Em seguida, os dados extraídos foram resumidos e os resultados reportados e discutidos em forma de figuras, quadros, fluxogramas e de modo descritivo.

Paralelamente, buscou-se informações sobre o mecanismo de ação, farmacocinética e possíveis efeitos adversos da psilocibina a fim de discutir a viabilidade do uso na psicoterapia.

Diante do exposto, a metodologia do presente estudo seguiu o fluxograma apresentado na Figura 4.

Figura 4 – Fluxograma descritivo da metodologia.



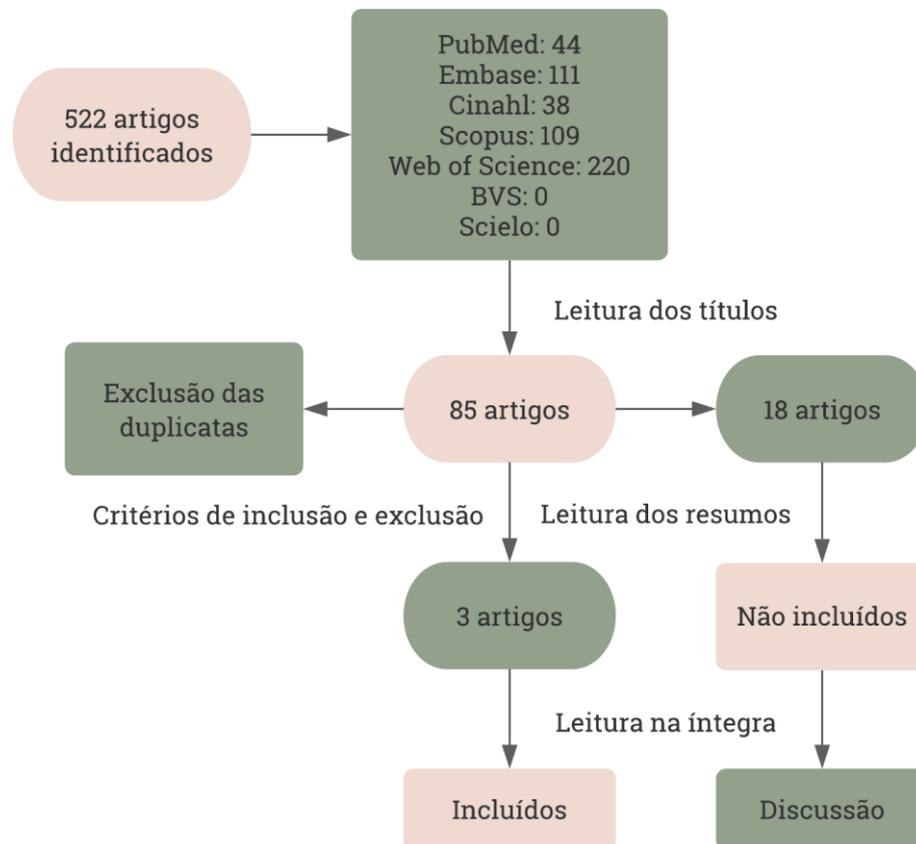
Fonte: A autora (2021).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A partir da estratégia de busca empregada e dos critérios estabelecidos, foram identificados nas bases de dados 522 artigos. O número de artigos obtidos em cada base de dados foi detalhado na Figura 5. Após a leitura dos títulos, 437 artigos foram excluídos, selecionando 85 para a leitura dos resumos. Utilizando os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se três estudos clínicos para leitura na íntegra, os quais foram incluídos nesta revisão de escopo. Durante este processo, foram identificados 18 trabalhos que não atenderam aos critérios de inclusão, por não se tratarem de estudos clínicos. Entretanto, esses foram separados para leitura na íntegra a fim de ampliar a discussão sobre a viabilidade da psilocibina na terapia.

Figura 5 – Fluxograma da identificação dos estudos.



Fonte: A autora (2021).

Para uma melhor contextualização, os estudos clínicos selecionados foram organizados em ordem, ano de publicação, autores, título, país de origem, revista e fator de impacto da revista em que foi publicado (Quadro 1). Algumas vezes a ordem dos artigos será utilizada para se referenciar aos estudos nesse trabalho.

Quadro 1 – Estudos clínicos selecionados para a revisão.

| Ordem | Ano de publicação | Autores | Título | País de origem | Revista | Fator de impacto da revista (2018) |
|-------|-------------------|------------------|--|----------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| 1 | 2011 | Grob et al. | <i>Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer</i> | EUA | <i>Archives of General Psychiatry</i> | 14.480 (A1) |
| 2 | 2016 | Griffiths et al. | <i>Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial</i> | EUA | <i>Journal of Psychopharmacology</i> | 4.738 (A1) |
| 3 | 2016 | Ross et al. | <i>Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial</i> | EUA | <i>Journal of Psychopharmacology</i> | 4.738 (A1) |

Fonte: A autora (2021).

Todos os ensaios clínicos foram randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, cruzados, realizados nos EUA e publicados entre 2011 e 2016. O primeiro estudo foi publicado na revista *Archives of General Psychiatry*, a qual possui fator de impacto de 14.480. Os estudos 2 e 3 foram publicados na *Journal of Psychopharmacology*, revista com fator de impacto de 4.738. A metodologia de tratamento empregada foi semelhante e modelada após a técnica de psicoterapia psicodélica de *Spring Grove* desenvolvida por Grof e colaboradores (GROF et al., 1973).

O primeiro estudo (GROB et al., 2011) para avaliar a segurança e os efeitos terapêuticos da psilocibina em pacientes com câncer em estágio avançado e ansiedade associada

ocorreu na *University of California Los Angeles* (UCLA). Foram recrutados 12 participantes com câncer em estágio avançado e um diagnóstico DSM-IV (do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de estresse agudo ou transtorno de ansiedade devido ao câncer. Os pacientes receberam uma dose moderada de psilocibina (0,2 mg/kg) ou niacina (250 mg). A niacina foi usada como um placebo ativo, pois é capaz de induzir uma reação fisiológica leve sem alterar o estado psicológico do paciente.

O estudo 2, executado na *Johns Hopkins University* (JHU), avaliou os efeitos da psilocibina em 51 pacientes com câncer com risco de vida e sintomas de depressão e/ou ansiedade (GRIFFITHS *et al.*, 2016). Foi realizada uma comparação entre uma dose alta de psilocibina (22 ou 30 mg/70 kg) com uma dose baixa de psilocibina (1 ou 3 mg/70 kg) como placebo, reconhecida por não ser suficiente para causar efeitos alucinógenos ou influenciar no resultado esperado, na tentativa de minimizar as tendências de viés. Os participantes foram randomizados em dois grupos: Grupo Dose-Alta-1º e Grupo Dose-Baixa-1º, em que o primeiro grupo recebeu a dose alta na primeira sessão e dose baixa na segunda sessão, enquanto o segundo grupo recebeu dose baixa na primeira sessão e dose alta na segunda sessão.

Ainda em relação a dose, após um estudo demonstrar efeitos alucinógenos com 5 mg de psilocibina (GRIFFITHS *et al.*, 2011), o estudo 2 reduziu as doses do Grupo Dose-Baixa-1º de 3 mg/70 kg para 1 mg/70 kg, pois houve uma preocupação de que 3 mg/70 kg podia não atuar como um placebo inativo. Também sobre este aspecto, ressalta-se que foi alterada a dose do Grupo Dose-Alta-1º de 30 mg/70 kg para 22 mg/70 kg depois de dois participantes saírem do estudo.

Em 2016, outro ensaio clínico foi publicado e incluiu 29 participantes com diagnóstico de ansiedade e depressão relacionadas ao câncer (ROSS *et al.*, 2016). Esse terceiro estudo, realizado na *New York University* (NYU), utilizou uma dose de psilocibina de 0,3 mg/kg e o mesmo placebo do estudo de Grob e colaboradores. A fim de melhor analisar os dados, foi elaborado um quadro com os principais aspectos da metodologia empregada em cada estudo (Quadro 2). Ainda com esse propósito, posteriormente serão listados os objetivos de cada questionário aplicado.

Quadro 2 – Principais aspectos dos estudos clínicos.

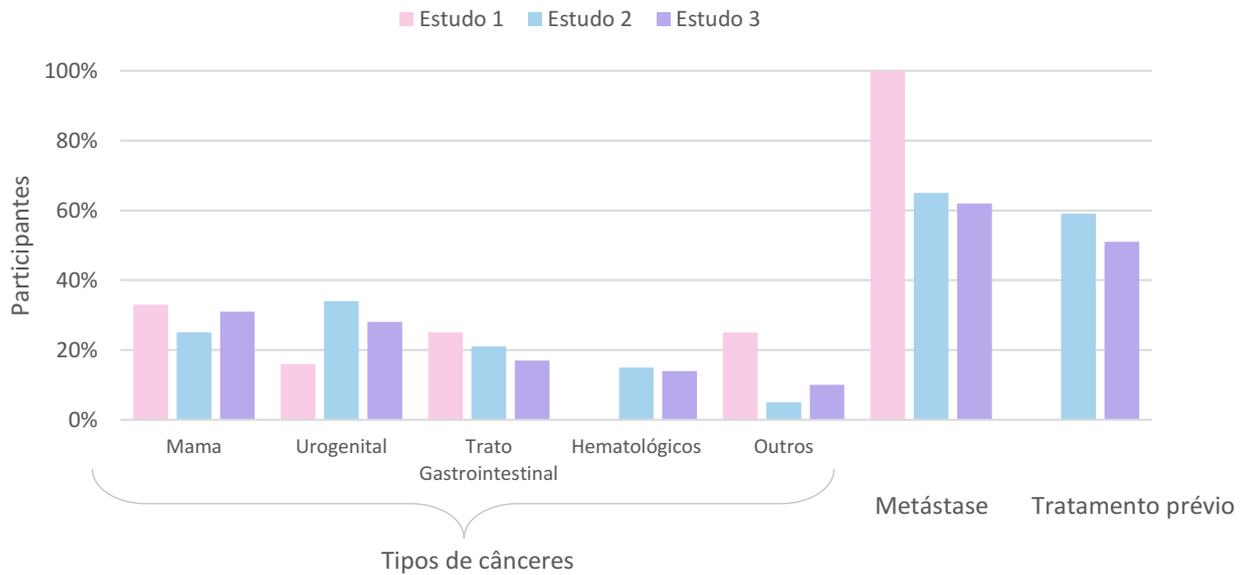
| Estudo | Tipo de estudo | Transtorno psicológico | Amostra | Dose Psilocibina | Placebo | Sessões | Questionários de Resultados Primários | Questionários de Resultados Secundários |
|-------------------------------|--|------------------------|---------|-------------------|----------------------------|-----------------|---|---|
| Grob et al., 2011 | Duplo cego randomizado controlado cruzado e piloto | Ansiedade | 12 | 0,2 mg/kg | Niacina 250 mg | 2 sessões de 6h | BDI POMS STAI-State STAI-Trait | 5D-ASC |
| Griffiths et al., 2016 | Duplo cego randomizado controlado cruzado | Depressão e ansiedade | 51 | 0,3 ou 0,4 mg/kg* | Psilocibina 1 ou 3 mg/70kg | 2 sessões de 7h | GRID-HAMD-17 HAM-A | HADS-T HADS-A HADS-D POMS STAI-State STAI-Trait BDI DTS MQOL LAP-R LOT-R HRS 5D-ASC MEQ-30 |
| Ross et al., 2016 | Duplo cego randomizado controlado cruzado | Depressão e ansiedade | 29 | 0,3 mg/kg | Niacina 250 mg | 2 sessões de 7h | HADS-T HADS-A HADS-D STAI-State STAI-Trait BDI | DEM HAI DAS DTS WHO-Bref PEQ MEQ-30 |

*Nota: O estudo 2 utilizou a dose de 30 a 22 mg/70kg. Para uma melhor comparação entre os estudos, foi realizada a padronização das unidades de medidas.

Fonte: A autora (2021).

Com relação ao tipo de câncer mais presente nas amostras, o câncer de mama se mostrou o mais prevalente. Todos os participantes possuíam câncer em estágio avançado no estudo 1. Os outros dois estudos incluíram pacientes com câncer não terminal, entretanto cerca de 60% apresentava metástase. Além disso, participantes que relataram realizar tratamento prévio com antidepressivos e/ou ansiolíticos e não apresentaram melhoras significativas foram incluídos nos estudos 2 e 3, representando cerca da metade dos participantes (Figura 6).

Figura 6 – Características mais relevantes dos participantes.



Fonte: A autora (2021).

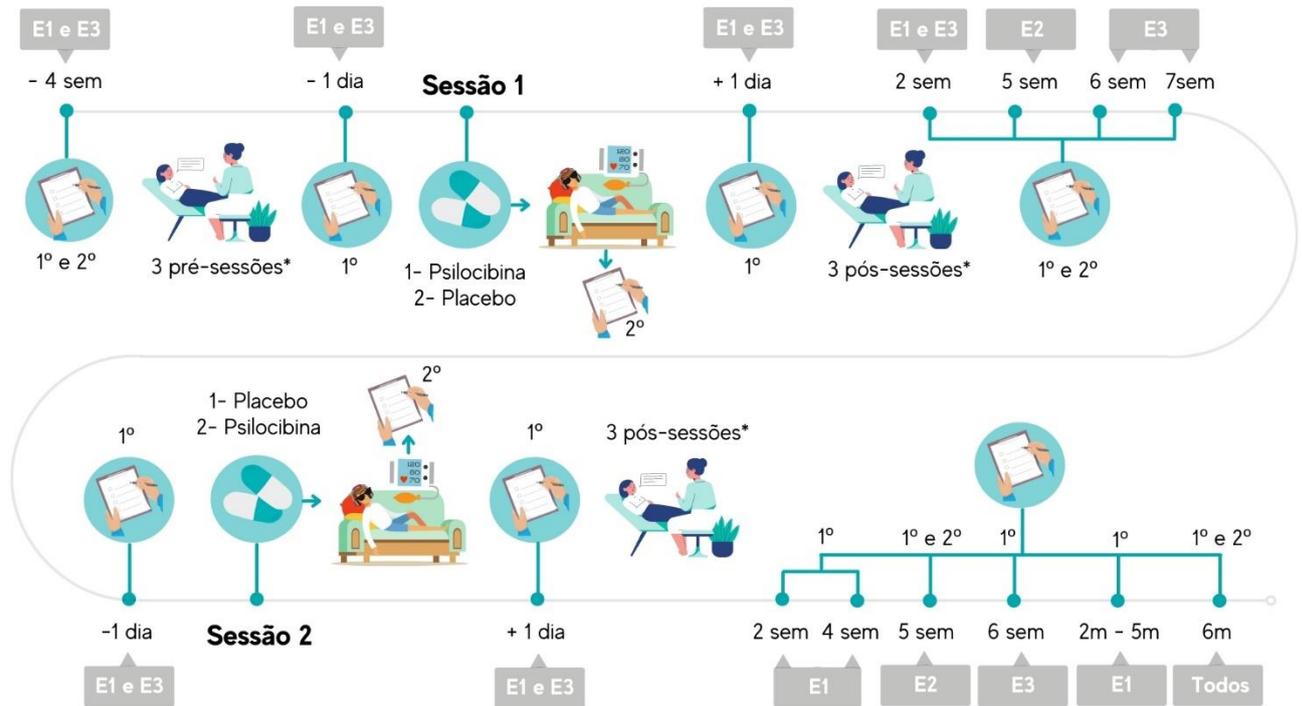
Os critérios de exclusão utilizados foram semelhantes, em que foram excluídos os participantes com diagnóstico de ansiedade ou transtornos afetivos dentro de um ano antes do início do câncer; doenças mentais do espectro psicótico (por exemplo, esquizofrenia) ou histórico familiar dessas doenças; câncer envolvendo o sistema nervoso central; doença cardiovascular grave; hipertensão não tratada; função renal ou hepática anormal; diabetes e pacientes em uso de psicotrópicos, como antidepressivos e ansiolíticos.

Foram realizadas duas sessões experimentais com intervalos de várias semanas, em que os participantes foram randomizados em grupos teste e grupos placebo. Os grupos teste receberam a psilocibina ativa na primeira sessão e o placebo (niacina ou dose baixa de psilocibina) na segunda sessão. Embora a psilocibina seja uma substância natural, ela foi sintetizada para a realização dos estudos e administrada na forma de cápsulas orais.

As sessões experimentais com a psilocibina aconteceram em um ambiente controlado e confortável, com acompanhamento psicológico. Antes das sessões, os participantes discutiram aspectos significativos da vida, do seu diagnóstico de câncer e o impacto psicológico e existencial presente, buscando prepará-los para a experiência. Eles foram instruídos a deitar, utilizando óculos escuros para bloquear a distração visual externa, e fones de ouvido com música pré-selecionada, concentrando sua atenção em suas experiências internas, aumentando a probabilidade de induzir estados místicos de consciência. Sinais vitais,

como pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC), e os eventos adversos atribuídos à psilocibina ou ao placebo foram monitorados. Nas reuniões após as sessões, os pacientes se compenetraram em sentimentos que surgiram e discutiram suas experiências cognitivas, afetivas e espirituais. Para uma melhor compreensão do protocolo experimental realizado em cada estudo, foi desenvolvida a Figura 7.

Figura 7 – Diagrama do protocolo experimental utilizado nos estudos.



Legenda: E1: estudo 1; E2: estudo 2; E3: estudo 3; 1º: questionários de resultados primários; 2º: questionários de resultados secundários; sem: semanas; m: meses. *As pré-sessões e pós-sessões foram realizadas apenas nos estudos 2 e 3.

Fonte: A autora (2021).

Os resultados foram obtidos por meio da aplicação de questionários validados e separados em primários, destinados a avaliar diretamente os sintomas dos transtornos de humor e de ansiedade, e em secundários, onde foram observados outros parâmetros, como a aceitação da morte, que sustentam os resultados principais. Os resultados das medidas de PA e FC realizadas durante as sessões foram incluídas em conjunto com os efeitos adversos.

Os questionários foram aplicados antes e imediatamente após as sessões, no dia seguinte, após duas, cinco ou sete semanas e no final de seis meses de acompanhamento, com exceção do estudo 1, que realizou um acompanhamento mensal (Figura 7). No Quadro 2 estão

descritos os questionários aplicados em cada estudo para os desfechos primários e secundários. Com o intuito de compreender a finalidade de cada questionário aplicado, foi elaborado o Quadro 3.

Quadro 3 – Finalidade dos questionários aplicados.

| Sigla | Questionário | Finalidade |
|-------------------------------|---|---|
| BDI | <i>Beck Depression Inventory</i> | Avalia a intensidade, a severidade e a profundidade da depressão |
| GRID-HAM D-17 | <i>GRID-Hamilton Depression Rating Scale</i> | Avalia a intensidade e a frequência de sintomas depressivos |
| HADS (HADS T; HADS A; HADS D) | <i>Hospital Anxiety and Depression Scale (Total; Subscales: Anxiety and Depression)</i> | Avalia sintomas de ansiedade e depressão |
| HAM A | <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i> | Avalia a severidade de sintomas de ansiedade |
| POMS | <i>Profile of Mood States</i> | Avalia sentimentos e o humor em determinado período |
| STAI-State STAI-Trait | <i>Spielberg State and Trait Anxiety Inventory</i> | Diferencia entre a condição temporária de ansiedade (<i>State</i>) e o transtorno de ansiedade duradoura (<i>Trait</i>) |
| HRS | <i>Hallucinogen Rating Scale</i> | Avalia os efeitos de diversas substâncias alucinógenas |
| MEQ-30 | <i>Mystical Experience Questionnaire</i> | Avalia experiências místicas discretas induzidas por psicodélicos serotoninérgicos |
| LAP-R | <i>The Life Attitude Profile Death Acceptance</i> | Avalia a ausência de ansiedade em relação à morte |
| LOT-R | <i>Revised Life Orientation Test</i> | Avalia o otimismo associado à doença |
| MQOL | <i>The McGill Quality of Life Questionnaire</i> | Avalia a qualidade geral de vida e a existência significativa durante uma doença com risco de vida |
| DEM | <i>Demoralization Scale</i> | Avalia a síndrome de desmoralização relacionada ao câncer |
| 5D-ASC | <i>5-Dimension Altered States of Consciousness Profile</i> | Avalia alterações de humor, percepção, experiência de si mesmo em relação ao meio ambiente e transtorno de pensamento |
| HAI | <i>Hopelessness Assessment and Illness</i> | Avalia a desesperança do paciente com câncer avançado |
| DAS | <i>Death Anxiety Scale</i> | Avalia o nível de ansiedade da morte |
| DTS | <i>Death Transcendence Scale</i> | Avalia atitudes positivas e adaptações à finitude da vida |

| | | |
|----------|---|--|
| WHO-Bref | <i>World Health Organization Quality of Life Scale, brief version</i> | Avalia a qualidade de vida em quatro domínios (físico, psicológico, relações sociais, meio ambiente) |
| PEQ | <i>Persisting Effects Questionnaire</i> | Avalia mudanças em atitudes, humores, comportamentos e experiências espirituais |

Fonte: A autora (2021).

Para medidas de desfecho primário, as taxas de respostas clinicamente significativas foram definidas como uma redução de 50% ou mais na medida em um determinado ponto de avaliação em relação à linha de base. A remissão dos sintomas depressivos foi definida como redução de 50% ou mais e uma pontuação de ≤ 7 no GRID-HAMD-17; HAM-A ou HADS-D (HUNG *et al.*, 2012) ou uma pontuação de ≤ 12 no BDI (REEVES *et al.*, 2012).

4.2 RESULTADOS PRIMÁRIOS

A administração da psilocibina foi associada à reduções significativas nos sintomas de ansiedade quando comparada ao placebo. No primeiro estudo, a subescala STAI-T apresentou uma redução sustentada durante todo o acompanhamento de seis meses, atingindo significância no primeiro mês e em três meses após a segunda sessão de tratamento. O STAI-S não revelou alterações significativas após o tratamento, embora uma diminuição substancial tenha sido evidente após seis horas da administração de psilocibina, o que não foi observada com o placebo.

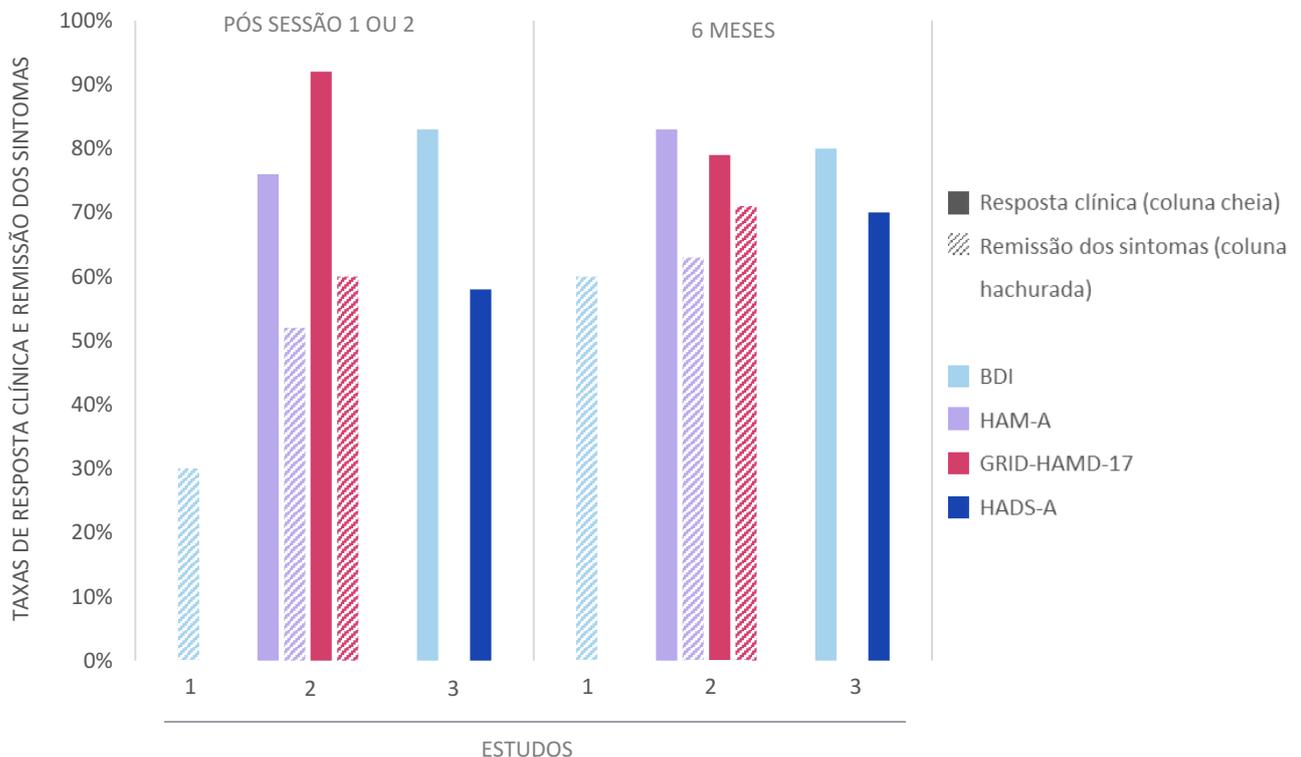
Da mesma forma, no estudo 2, o HAM-A obteve respostas clinicamente significativas em 76% do grupo Dose-Alta-1º em comparação com 24% do grupo Dose-Baixa-1º após cinco semanas da primeira sessão. Além disso, a taxa de remissão dos sintomas de ansiedade no grupo Dose-Alta-1º foi de 52%. Após um acompanhamento de seis meses, as taxas gerais de resposta clínica e remissão dos sintomas foram sustentadas, atingindo 83% e 63%, respectivamente.

A psilocibina também produziu efeitos significativos e prolongados nas medidas que avaliam a depressão, em que no estudo 1, os sintomas depressivos, avaliados pelo BDI, foram reduzidos em quase 30% um mês após a segunda sessão de tratamento, atingindo significância em seis meses. As pontuações do POMS não foram alteradas durante os seis meses de acompanhamento em comparação com o dia anterior à primeira sessão de tratamento.

O estudo 2 utilizou a medida GRID-HAMD-17 a fim de avaliar os sintomas depressivos, onde 92% dos participantes do grupo Dose-Alta-1º alcançaram respostas clinicamente significativas em comparação com uma taxa de resposta de 32% no grupo Dose-Baixa-1º e 60% do grupo Dose-Alta-1º apresentaram remissão dos sintomas após cinco semanas. Ao final de seis meses, 79% do grupo Dose-Alta-1º continuou a mostrar uma resposta clinicamente significativa e 71% manteve a remissão dos sintomas.

Para todas as medidas de desfechos primários aplicadas no estudo 3, houve diferenças significativas entre os grupos teste e placebo, demonstrando benefícios clínicos rápidos, substanciais e duradouros. A psilocibina reduziu os sintomas de depressão e ansiedade imediatamente após a primeira sessão, e após sete semanas, 83% dos participantes que utilizaram a psilocibina apresentaram resposta antidepressiva através do BDI e 58% manifestaram resposta ansiolítica usando o HADS-A (vs. 14% no grupo placebo nas duas medidas avaliadas). As taxas de respostas clínicas e remissão dos sintomas permaneceram significativas (60-80%) em todos os pontos de tempo analisados durante o seguimento de oito meses. Os dados obtidos pelos ensaios nos resultados primários foram resumidos e reportados na Figura 8.

Figura 8 – Representação gráfica dos resultados primários.



Fonte: A autora (2021).

4.3 RESULTADOS SECUNDÁRIOS

Complementando os resultados primários, a psilocibina demonstrou efeitos subjetivos significativos nos questionários de desfechos secundários. No primeiro estudo, a partir da medida 5D-ASC, obteve-se diferenças marcantes entre os grupos teste e placebo, principalmente no aumento da sensação de sentir-se conectado com o universo (*oceanic boundlessness*) e reestruturação visionária. Além disso, houve um aumento significativo de desrealização e despersonalização positivas, do humor, sinestesia, alterações das percepções, como também lembranças e imaginação facilitadas.

De todas as medidas avaliadas para desfechos secundários no segundo estudo, 14 mostraram efeitos significativos, em que a psilocibina em altas doses produziu melhorias na qualidade de vida, aceitação da morte, significado da vida e otimismo, resultados obtidos através dos questionários MQOL, LAP-R e LOT-R, as quais permaneceram na avaliação final de seis meses.

Ao final de cada sessão, os questionários HRS, 5D-ASC e MEQ30 foram aplicados a fim de avaliar as experiências místicas. Essas foram significativamente maiores após a alta dose de psilocibina, principalmente a dimensão *oceanic boundlessness*. A pontuação do MEQ30 teve efeitos indiretos, em que mediou parte do efeito do tratamento com psilocibina em sete medidas. Além disso, 70% dos participantes classificaram a experiência com a psilocibina como um dos eventos mais pessoais e espirituais de suas vidas.

Em curto prazo, antes do cruzamento do estudo 3, a psilocibina diminuiu a desmoralização e desesperança relacionadas ao câncer, enquanto aumentou o bem-estar espiritual e a qualidade de vida. Essas medidas foram avaliadas pelos questionários DEM, HAI e WHO-Bref, respectivamente. Observou-se também efeitos positivos nas atitudes relacionadas à vida, no humor, em efeitos sociais, no comportamento e na espiritualidade, avaliadas pelo questionário PEQ. Após o cruzamento, todos esses efeitos se mantiveram nos seis meses de acompanhamento.

Ao avaliar a ansiedade e atitudes em relação à morte, os resultados foram mistos. Na primeira avaliação, a psilocibina não foi significativamente associada à redução da ansiedade da morte ou ao aumento da transcendência da morte, avaliadas pelos questionários DAS e DTS,

respectivamente. No entanto, na avaliação realizada em seis meses, houve uma melhora significativa nas atitudes em relação à morte no primeiro grupo de psilocibina em comparação com o primeiro grupo de niacina, porém a ansiedade da morte continuou a não demonstrar reduções significativas.

O questionário MEQ30 avaliou as experiências místicas ocorridas durante as sessões, as quais tiveram efeitos significativos e correlacionados com os resultados clínicos em quatro medidas de resultados primários. A experiência com a psilocibina foi avaliada por 70% dos participantes como a única ou uma das cinco experiências mais pessoais de suas vidas e 52% avaliaram como a experiência mais espiritual já vivida. Também foi relatado, por 87% dos participantes, uma maior satisfação com a vida ou bem-estar atribuído à experiência.

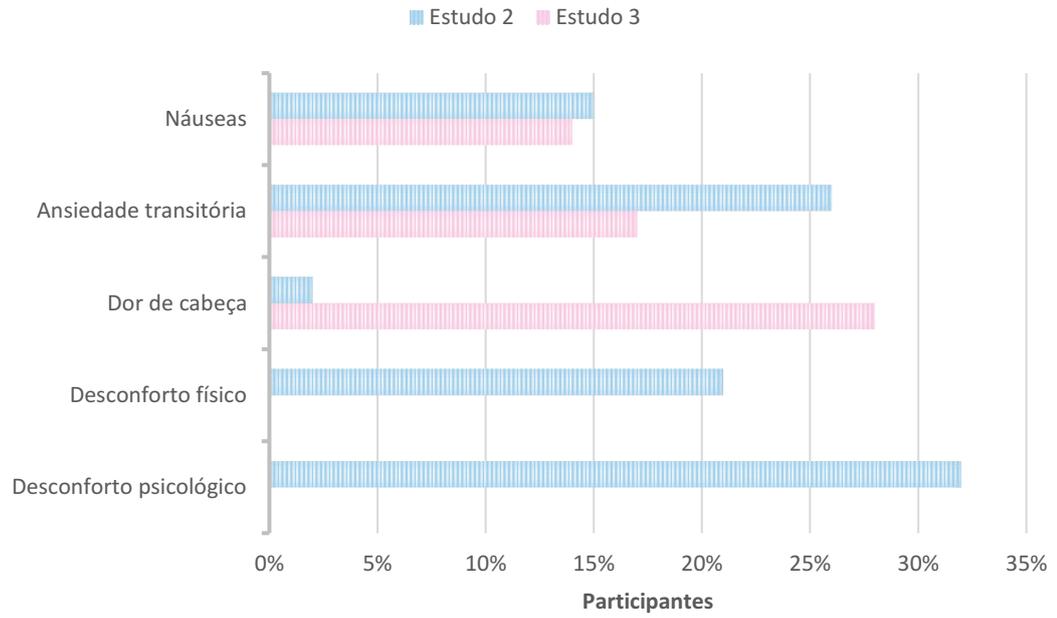
4.4 EFEITOS ADVERSOS

Os ensaios conseguiram demonstrar a segurança da psilocibina, em que a substância foi bem tolerada, não apresentando efeitos adversos (EAs) graves. Os principais EAs médicos relatados foram elevações não clinicamente significativas da FC e da PA, dores de cabeça, desconforto físico e náuseas.

Em relação aos EAs psiquiátricos, ocorreram ansiedade transitória, desconforto psicológico e três participantes apresentaram um episódio transitório de ideação paranoide. Nenhuma intervenção farmacológica (por exemplo, benzodiazepínicos, antipsicóticos) foi necessária durante as sessões, não houve casos de psicose prolongada ou transtorno perceptivo persistente de alucinógenos (HPPD), nenhum participante necessitou de hospitalização psiquiátrica, bem como nenhum abusou ou apresentou dependência física, psicológica ou química de psilocibina.

Todos os EAs atribuíveis à psilocibina foram leves, toleráveis e totalmente resolvidos ao final das sessões experimentais. A Figura 9 apresenta a frequência dos EAs relatados pelos participantes nos estudos 2 e 3, visto que o estudo 1 não observou EAs do tratamento, apenas leves elevações transitórias na FC e PA.

Figura 9 – Efeitos adversos relatados durante as sessões experimentais.



Fonte: A autora (2021).

5 DISCUSSÃO

5.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO CONVENCIONAL E A PSILOCIBINA

As opções de tratamentos farmacológicos disponíveis no âmbito da psico-oncologia consistem na utilização diária de medicamentos, como os antidepressivos e os ansiolíticos, por longos períodos (DOS SANTOS; BOUSO; HALLAK, 2019). Isso possibilita a administração irregular da medicação, em que os pacientes tendem a esquecer de tomar a dose, comprometendo o tratamento, principalmente em casos de polimedicação. Nesse contexto, é importante ressaltar as possíveis interações medicamentosas, as quais podem inibir a absorção ou aumentar a biotransformação ou excreção do fármaco, gerando alteração da biodisponibilidade, e em consequência, da eficácia da terapia (SPINA; TRIFIRO; CARACI, 2012). É comum os pacientes não relatarem aos médicos sobre a utilização de medicamentos não controlados e de chás, como o caso da Erva de São João, amplamente utilizada como antidepressivo fitoterápico, que em conjunto com um ISRS, por exemplo, pode causar uma síndrome serotoninérgica (RUSSO *et al.*, 2014).

A maioria dos fármacos psicotrópicos demoram a apresentar efeitos terapêuticos, necessitando cerca de quatro a seis semanas para obter melhora clínica, período para que ocorram as adaptações farmacodinâmicas que resultam na redução do número e da afinidade dos receptores (*down-regulation*) (HARMER; DUMAN; COWEN, 2017). Além disso, algumas pesquisas apontam que pode haver um aumento no comportamento suicida nas primeiras semanas do tratamento ou quando a dose é alterada. Acredita-se que isto se deva à melhora inicial da depressão, antes que o estado de humor se altere, fazendo com que o paciente tenha energia para praticar as ideias negativas que já possuía (JICK, H.; KAYE; JICK, S. S., 2004; NISCHAL *et al.*, 2012). Quando se trata de tentativas de suicídio, um estudo realizado no Brasil detectou que os agentes mais utilizados na autointoxicação são os medicamentos, sendo que destes, uma grande proporção é composta por psicofármacos, aos quais o acesso do paciente à altas quantidades pode se tornar um risco (MOREIRA *et al.*, 2015).

Outro aspecto que dificulta a adesão do paciente é a alta prevalência da ocorrência de EAs durante o tratamento. Dentre eles, destacam-se distúrbios gastrointestinais, como náuseas e vômitos, disfunção sexual, alterações no sono (insônia e sedação) e ganho de peso (READ; WILLIAMS, 2018). Por esse motivo, mais da metade dos pacientes em uso de fármacos para

depressão abandonam a terapia (ALEKHYA *et al.*, 2015). Outro ponto relevante é a segurança, em que os ADT, fármacos muito utilizados na prática clínica, são conhecidos por uma toxicidade elevada em casos de overdose (VERBREE *et al.*, 2016).

A eficácia dos antidepressivos no tratamento da depressão relacionada ao câncer foi explorada por três meta-análises de ensaios controlados com placebo (IOVIENO *et al.*, 2011; LAOUTIDIS; MATHIAK, 2013; OSTUZZI *et al.*, 2015). Nenhuma foi capaz de mostrar um efeito claro do tratamento antidepressivo sobre o placebo. Iovieno e colaboradores avaliaram a eficácia dos antidepressivos no transtorno depressivo maior em pacientes com comorbidades médicas (incluindo câncer), em que os antidepressivos se mostraram mais eficazes do que o placebo em algumas condições médicas (por exemplo, HIV/AIDS), mas não em pacientes oncológicos, onde os antidepressivos não tiveram diferenças significativas em relação ao placebo (IOVIENO *et al.*, 2011).

Em contraposição, a psilocibina demonstrou vantagens em relação a todos esses fatores. Os dados apresentados pelos ensaios clínicos confirmam que a psilocibina, administrada em dose única moderada e em conjunto com a psicoterapia, produziu benefícios clínicos rápidos (imediatamente após o final das sessões), robustos e sustentados por até oito meses em termos de redução da ansiedade e da depressão, além de aumentar a qualidade de vida, a aceitação da morte e o otimismo em pacientes oncológicos. Esses efeitos foram refletidos em mudanças significativas das atitudes e comportamentos dos participantes, o quais foram avaliados pela comunidade (amigos e familiares) no estudo 2. Diante dessas questões, o tratamento com psicodélicos reflete uma nova era da psiquiatria: a possibilidade de tratar transtornos sem o uso contínuo de fármacos, minimizando a ocorrência de adversidades que poderiam causar falhas terapêuticas.

No que diz respeito à segurança da psilocibina, os EAs observados foram leves e cessados em até 24 horas após o final das sessões. Dados semelhantes foram obtidos em um estudo realizado com voluntários saudáveis (STUDERUS *et al.*, 2011). Outro estudo, fundamentado na população geral dos EUA com dados obtidos a partir da Pesquisa Nacional sobre Uso de Drogas e Saúde, não encontrou associações entre o uso de qualquer psicodélico serotoninérgico (incluindo psilocibina) durante a vida e taxas aumentadas de doenças mentais (KREBS; JOHANSEN, 2013).

Descobriu-se que a experiência mística induzida pela psilocibina, avaliada nos estudos 2 e 3 pelo MEQ-30, tem associação significativa com a maioria das medidas de resultados

primários. Esta constatação sugere que a experiência mística tem um papel mediador na resposta terapêutica e é consistente com achados em outros estudos (GARCIA-ROMEU; GRIFFITHS; JOHNSON, 2015; GRIFFITHS *et al.*, 2011; ROSEMAN; NUTT; CARHART-HARRIS, 2018). As diminuições observadas no sofrimento psicológico e na ansiedade sobre a morte podem estar relacionadas a achados epidemiológicos recentes de que o uso de psilocibina ao longo da vida foi associado a chances significativamente reduzidas de sofrimento psicológico e suicídio (HENDRICKS *et al.*, 2015).

5.1.1 Eficácia e segurança da psilocibina a longo prazo

Realizou-se uma análise de acompanhamento de longo prazo do estudo 3 (AGIN-LIEBES *et al.*, 2020). Dos 29 participantes que concluíram o tratamento com a psilocibina, 14 concordaram em colaborar no novo estudo. O acompanhamento ocorreu em dois pontos, em média 3,2 anos e 4,5 anos após a última sessão experimental, em que os mesmos questionários aplicados no estudo clínico foram empregados. Importante enfatizar que o estado de remissão do câncer (remissão parcial ou completa versus um diagnóstico ativo de câncer) não interagiu significativamente com nenhuma das pontuações nas medidas de desfecho primárias ou secundárias.

Os pacientes também foram questionados em relação aos tratamentos adotados após o término do estudo, como medicamentos e psicoterapia, a fim de identificar possíveis vieses na análise. Cinco participantes (39%) declararam realizar psicoterapia e três participantes (23%) relataram estar em uso de fármacos psicotrópicos. Além disso, nenhum dos participantes relatou EAs duradouros das experiências.

No primeiro ponto avaliado, os dados indicaram reduções sustentadas em todas as medidas primárias, exceto o HADS-A e o STAI-T. Entretanto, no segundo ponto, 57% dos participantes obtiveram uma resposta ansiolítica clinicamente significativa no HADS-A. As porcentagens de respostas clínicas para depressão (HADS-D e BDI) variaram de 57-79%, e as taxas de remissão dos sintomas de depressão variaram de 50-79%.

A psicoterapia assistida por psilocibina foi associada a significativas reduções na desesperança, desmoralização e ansiedade de morte nos dois pontos, bem como aumento da satisfação com a vida. Por fim, todos os participantes descreveram a mudança comportamental como positiva "moderada", "forte" ou "extrema".

5.2 ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Através da administração oral, a psilocibina é rapidamente desfosforilada à psilocina por fosfatases alcalinas presentes na mucosa intestinal. Se a desfosforilação for inibida não ocorrem efeitos psicotrópicos, sugerindo que a psilocina é o produto de biotransformação ativo (HORITA, 1963). Estudos farmacocinéticos apontaram que 50% do volume total de psilocibina é absorvido e distribuído por todo o organismo (KALBERER; KREIS; RUTSCHMANN, 1962). As concentrações mais elevadas foram detectadas no neocórtex, hipocampo, sistema motor extrapiramidal e formação reticular (HOPF *et al.*, 1974 apud TYLŠ; PÁLENÍČEK; HORÁČEK, 2014). A substância leva de 20 a 40 minutos para atingir concentrações plasmáticas e o pico ocorre entre 70 e 90 minutos, diminuindo lentamente nas seis horas seguintes, em que a meia-vida no plasma é de 2,5 horas após a ingestão oral (HASLER *et al.*, 1997).

Doses de psilocibina entre 3-5 mg (0,04-0,07 mg/kg) administradas por via oral podem gerar um efeito simpatomimético subjetivo, mas não são suficientes para induzir uma alteração de consciência (HASLER *et al.*, 1997). Os efeitos psicodélicos ocorrem com doses acima de 8 mg (0,115 mg/kg) e, segundo as diretrizes de segurança para o uso experimental de alucinógenos, doses superiores a 25 mg (0,35 mg/kg) foram consideradas altas, porém não perigosas (JOHNSON; RICHARDS; GRIFFITHS, 2008). Ao considerar esses dados, constata-se que as doses utilizadas nos três estudos clínicos avaliados se mostraram adequadas e estão de acordo também com outros estudos clínicos realizados (CARHART-HARRIS *et al.*, 2016; DAVIS *et al.*, 2020; GRIFFITHS *et al.*, 2006; 2011).

A principal via metabólica ocorre pela glucuronidação da psilocina pela UDP-glucuronosiltransferase (UGTs) em psilocina-O-glucuronídeo (MANEVSKI *et al.*, 2010) e nesta forma 80% dela é excretada do organismo (STICHT; KÄFERSTEIN, 2000). O restante é eliminado de forma inalterada ou pode sofrer metabolismo oxidativo (cerca de 4%), em que a psilocina é desmetilada e desaminada em 4-hidroxi-indol-3-acetaldeído (4-HIA). Esse é então oxidado pelas enzimas aldeído desidrogenase e monoamina oxidase a ácido 4-hidroxi-indol-3-acético (4-HIAA) e 4-hidroxitriptofol (4-HT) (HASLER *et al.*, 1997).

Dentro de 24 horas, 65% da psilocibina absorvida é excretada na urina e cerca de 15-20% através da bile e fezes. Embora a maior parte é eliminada nas primeiras oito horas,

pequenas quantidades dos produtos de biotransformação podem ser detectadas na urina por até sete dias (KALBERER; KREIS; RUTSCHMANN, 1962).

5.3 ASPECTOS FARMACODINÂMICOS: POTENCIAS MECANISMOS DE AÇÃO

A psilocina, produto de biotransformação ativo da psilocibina, interage com a neurotransmissão serotoninérgica. Possui alta afinidade pelos receptores da 5-hidroxitriptamina (5HT), mais especificamente pelos 5-HT_{2A/C} e, em menor extensão, pelos receptores 5HT_{1A} (MCKENNA *et al.*, 1990). Ao considerar as mudanças no receptor 5HT_{2A} como um potencial mecanismo de ação, evidências apontam que os agonistas 5HT_{2A} são eficazes no tratamento da depressão e ansiedade, uma vez que a expressão desse receptor está aumentada em amostras *post mortem* de pacientes deprimidos e suicidas (PANDEY *et al.*, 2002). Além disso, o uso de medicamentos como os ISRS foi associado a uma redução da densidade desse receptor (GÓMEZ-GIL *et al.*, 2004; YAMAUCHI *et al.*, 2006).

Os psicodélicos serotoninérgicos também aumentam a liberação de glutamato no córtex pré-frontal, resultando na ativação dos receptores ionotrópicos corticais N-metil-D-aspartato (NMDA) e alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (AGHAJANIAN; MAREK, 1997). Essa ativação induz a síntese do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), associado ao crescimento neuronal, à neuroplasticidade e à sinaptogênese (HSU *et al.*, 2015). A diminuição do BDNF cortical foi correlacionada à depressão maior (DUMAN, 2004) e a terapia com antidepressivos se mostrou eficaz em normalizar a concentração de BDNF (SEN; DUMAN; SANACORA, 2008). Dessa forma, o aumento da expressão do BDNF pode ser considerado um biomarcador dos efeitos antidepressivos da psilocibina. Nesse contexto, a cetamina exerce seus efeitos antidepressivos por meio deste mecanismo de ação (ZANOS *et al.*, 2016). No entanto, sua eficácia em dose única permanece apenas por até duas semanas, tendo desvantagem em relação à psilocibina (DEWILDE *et al.*, 2015).

Através da neuromodulação via receptores de serotonina, a psilocibina se mostrou capaz de aumentar indiretamente a liberação de dopamina no estriado ventral, que parece estar correlacionada com os sintomas de despersonalização e euforia. O haloperidol, um antagonista D2, foi explorado como pré-tratamento em um estudo com a psilocibina e foram observadas reduções nos efeitos psicotomiméticos da psilocibina, o que sugere que esses efeitos sejam uma

resposta secundária ao aumento da transmissão dopaminérgica (VOLLENWEIDER *et al.*, 1999). Apesar desse aumento ocorrer em áreas do estriado, não houve elevações suficientes de dopamina no núcleo accumbens, estrutura ligada ao sistema de recompensa, onde concentrações elevadas de dopamina ocorrem após o consumo de substâncias com potencial de dependência química (ROSS, 2012).

Foi detectada atividade diminuída no córtex pré-frontal medial a partir de imagens de ressonância magnética funcional (fMRI) após a psilocibina (CARHART-HARRIS *et al.*, 2012, 2014). Esse achado é significativo pois uma hiperatividade dessa região foi associada com sintomas depressivos (FARB *et al.*, 2011). A exposição aguda à psilocibina também causou diminuições na conectividade funcional dentro da rede de modo padrão (DMN), a qual está aumentada em pacientes depressivos (BERMAN *et al.*, 2011). Essa mudança é então revertida após as concentrações da substância diminuírem. Em conjunto, esses resultados sugerem que a psilocibina possui um mecanismo de "reinicialização" cerebral (CARHART-HARRIS *et al.*, 2017).

Outros estudos com fMRI apoiam que a psilocibina atenua a ativação da amígdala, estrutura importante na percepção das emoções (KRAEHENMANN *et al.*, 2015). Em resposta a estímulos negativos, foi observado que pacientes com depressão apresentam hiperatividade na amígdala (DERUBEIS; SIEGLE; HOLLON, 2008). Sendo assim, esse pode ser outro mecanismo pelo qual a psilocibina diminui os sintomas depressivos e ansiosos.

5.4 DEPENDÊNCIA, TOXICIDADE E DANOS ASSOCIADOS À PSILOCIBINA

No final dos anos 1960, descobertas sobre potenciais danos cromossômicos em leucócitos causados pelo LSD resultou numa campanha de mídia anti-LSD realizada pelo governo americano (OTT, 1996). Nisso, a psilocibina, o LSD e todos os psicodélicos se tornaram ilegais. Esta campanha incluiu fotos de crianças deformadas em uma época em que as tragédias da talidomida estavam frescas na memória do público (GRINSPOON; BAKALAR, 1979). No entanto, muitas investigações derrubaram essa descoberta (DISHOTSKY *et al.*, 1971; SANKAR; ROZSA; GEISLER, 1969; TJIO; PAHNKE; KURLAND, 1969).

A caracterização da psilocibina como uma substância com alto potencial de abuso, incluída na Categoria I do Programa de Substâncias Controladas dos Estados Unidos (DEA, 2017) e na Lista F da Portaria nº 344 do Ministério da Saúde do Brasil (MINISTÉRIO DA

SAÚDE, 1998), baseia-se amplamente na tradição social, na cobertura sensacionalista da mídia, no preconceito com o uso recreativo e na desinformação (JOHNSON *et al.*, 2018). Não houve evidência de que a psilocibina fosse prejudicial o suficiente para ser controlada quando foi proibida (NUTT, 2016). Diversas pesquisas clínicas ao longo das décadas demonstram que a psilocibina pode ser usada com segurança e as condições de uso são cada vez mais bem definidas (JOHNSON *et al.*, 2018).

O risco de dependência e danos associados à psilocibina foi estimado como um dos mais baixos de todas as categorias de abuso de substâncias, incluindo o álcool e o tabaco, drogas legais. Também descobriu-se que a psilocibina carrega um risco de adicção menor que a cafeína (GABLE, 1993). Uma vez que os alucinógenos clássicos não afetam a via dopaminérgica mesolímbica, eles não são capazes de ativar o sistema de recompensa, o que explica a não ocorrência de dependência química (NICHOLS, 2004). Adicionalmente, não foram documentados casos de dependência física e abstinência (JOHNSON *et al.*, 2018).

Ao contrário de medicamentos como os opioides, a psilocibina possui baixo risco de overdose por depressão respiratória ou eventos cardiovasculares. Sua dose letal em humanos foi estimada em aproximadamente mil vezes a dose terapêutica, uma quantidade muito improvável de ser consumida na forma de cogumelos (GABLE, 2004). Sendo assim, a substância foi considerada com uma toxicidade baixa e não foi demonstrado danos aos órgãos ou déficits neuropsicológicos (HALPERN; POPE, 1999; HASLER *et al.*, 2004; NICHOLS, 2004).

Da mesma forma, Nutt e colaboradores avaliaram os danos e o uso incorreto de drogas, considerando danos físicos e sociais e risco de dependência. O álcool foi classificado como o mais prejudicial (pontuação geral de danos de 72 em 80 possíveis) seguido por heroína (pontuação geral de danos de 55 em 80) e crack (pontuação de dano geral de 54 em 80). A pontuação geral mais baixa foi atribuída a “cogumelos” (pontuação geral de danos de 6 em 80), o qual se refere à psilocibina (NUTT; KING; PHILLIPS, 2010).

Em outro estudo, as drogas lícitas e ilícitas foram classificadas segundo o risco ao indivíduo e à sociedade, em que a psilocibina, novamente, recebeu a classificação mais baixa nos dois parâmetros (CARHART-HARRIS; NUTT, 2013). Conclui-se que os riscos gerais representados pela psilocibina são menores em comparação com a maioria dos medicamentos controlados das Categorias II (por exemplo, morfina) e III (por exemplo, cetamina) do Programa de Substâncias Controladas dos Estados Unidos. Os pesquisadores sugerem que, se

um medicamento contendo psilocibina for aprovado, deve ser incluído na Categoria IV, em conjunto com os benzodiazepínicos (JOHNSON *et al.*, 2018).

5.5 EXPERIÊNCIAS RELATADAS PELOS PARTICIPANTES

Ocorreram também pesquisas qualitativas para explorar as experiências dos participantes dos estudos clínicos. Grob e colaboradores realizaram entrevistas com dois participantes, um do estudo 1 e outro do estudo 2, o qual ainda estava em andamento (GROB *et al.*, 2013). Annie participou do primeiro estudo e descreveu sua experiência antes e após a psilocibina:

Eu havia perdido minha fé por causa da ansiedade e estava apavorada. Eu estava tão ansiosa que era difícil pensar em outra coisa. Eu não acho que estava tão preocupada com a morte quanto com o processo de morrer. Sobre sofrer e sentir dor e passar por todos os tipos de procedimentos médicos... Minha intenção (para participar do estudo) era ser capaz de controlar minha ansiedade, então eu poderia aproveitar o resto da minha vida. Eu não estava curtindo minha vida de forma alguma... Assim que a psilocibina começou a agir, eu sabia que não tinha o que temer... Tinha gente (a equipe de tratamento) ali se eu ficava chateada ... Tudo parecia absolutamente lindo... Pensei em me envolver com pessoas que amava, coisas que faria com pessoas que conhecia, coisas que diria a elas ... Tive uma experiência espiritual incrível. Ela me reconectou ao universo. (Annie, 53 anos, câncer de ovário metastático).

Quatro meses após a morte de Annie, seu marido deu o seguinte relato:

O humor de Annie melhorou muito por algum tempo após o tratamento. Ela também tinha muito menos ansiedade, e seu medo de ficar mais doente e o medo do processo de morrer também diminuíram muito. Além disso, ela e eu nos demos muito melhor depois do tratamento com psilocibina ... Não tenho dúvidas de que o tratamento que Annie fez foi de grande valor para ela ...

O paciente do estudo 2, Roy, relatou que a experiência foi uma “mudança de vida” e que estava motivado para viver mais plenamente o momento presente. Ele sentiu como se seu câncer e a perspectiva de morrer tivessem perdido significado com essa nova consciência: "Eu entrei em meus pulmões e vi dois pontos" (referindo-se aos nódulos tumorais), eles não eram grande coisa... O câncer não é importante, o que importa é o amor". Ele continuou a discutir sua nova perspectiva sobre o câncer que cresceu a partir da experiência, afirmando: "o câncer não é nada a temer".

Semanas após a sessão, ele comentou: “isto é o melhor que eu já me senti em anos”. Embora realista sobre seu prognóstico, ele permanece comprometido em cultivar uma atitude positiva e tem sido capaz de permanecer emocionalmente conectado às percepções existenciais que obteve com a psilocibina.

Treze participantes do estudo 3 concordaram em compartilhar seus relatos, os quais foram publicados em três artigos (BELSER *et al.*, 2017; MALONE *et al.*, 2018; SWIFT *et al.*, 2017).

Um dos motivos pelos quais a experiência foi considerada terapêutica para quatro pacientes foi a dificuldade encontrada, vista por eles como uma “luta”. Adam relatou: “É como ir para a escola, a experiência em si não é divertida, especialmente quando você tem que enfrentar algumas coisas difíceis... Mas você começa a juntar tudo e, no final, você é uma pessoa melhor”.

Mike refletiu sobre como ele sentia que a psilocibina era um medicamento: “Foi uma luta intensa, intensa, e foi aí que se tornou medicinal porque permitiu que essa luta acontecesse. Não revestia, não era um antidepressivo. . . trouxe tudo para fora.”

Experiências que trouxeram novos entendimentos sobre a morte e o medo relacionado foram vivenciadas por quase todos os voluntários. Edna, uma paciente que, na infância, perdeu a mãe para o câncer de mama, descreveu ter vivido grande parte de sua vida com medo, “pensando que eu morreria de câncer”. Durante sua experiência com a psilocibina, ela sentiu seu medo se manifestar como uma forma física:

Meu medo apenas se fundiu, e eu vi mentalmente, estava bem aqui, e era uma coisa grande e preta bem ali embaixo da minha caixa torácica. . . Fui dominada pela raiva, pela raiva, pela raiva porque essa coisa estava me fodendo, e gritei: “Dê o fora! Apenas saia!” Despejei, expulsei o medo e ele se foi. (Edna, 65 anos, câncer de ovário).

Outro paciente, Tom, disse: “Não tenho mais medo da morte. . . Na verdade, estou mais interessado na vida agora do que nunca”.

Também foi descrito, por cinco participantes, realizações que lhes permitiram aceitar o câncer como parte deles, parte de suas histórias de vida:

Eu meio que cheguei à epifania, ou o que seja, que esses caroços. . . você deve aceitá-los. Eles são parte de você, são parte do seu passado, são parte do que aconteceu,

mas não há razão para que você deva odiá-los. . . Aceite-os como parte de sua história e cuide deles. (Adam, 23 anos, linfoma).

Quando uma participante foi questionada sobre como o estudo afetou sua vida, ela respondeu:

Simplesmente tremendamente, tremendamente. Eu sou muito mais capaz de fazer as coisas que eu queria e não sentia que poderia, algo sempre me segurando. . . Eu realmente quero aproveitar cada minuto. Quero desfrutar de estar viva e sabia disso antes do estudo, mas depois me tornei capaz de fazê-lo com muito mais frequência. Eu encontrei maneiras de fazer isso acontecer. (Edna, 65 anos, câncer de ovário).

Ao observar esses depoimentos, é possível concluir que o processo terapêutico com a psilocibina envolveu experiências desafiadoras, proporcionando aos participantes a oportunidade de acessar situações complexas. Um dos modelos atuais de psicoterapia se baseia na compreensão das causas relacionadas ao sofrimento, no qual o paciente precisa enfrentar suas próprias dificuldades, buscando novos entendimentos (HONDA; YOSHIDA, 2013). Acredita-se que os sintomas que surgem após um evento traumático, como um diagnóstico de câncer, são mantidos em parte pela tendência do paciente em se esquivar dessa realidade dolorosa, em que muitos participantes da pesquisa descreveram “fugindo” de seu câncer (SWIFT *et al.*, 2017).

A qualidade experiencial e imersiva da terapia com a psilocibina ofereceu aos participantes a resolução de conflitos psicológicos relacionados ao câncer e, principalmente, com o medo da morte. A experiência ocasionou uma catarse emocional, em que eles foram capazes de considerar a situação com maior clareza. As mudanças positivas imediatas e duradouras observadas após uma única sessão confirmam os benefícios da terapia (SWIFT *et al.*, 2017).

Os resultados encontrados são consistentes com pesquisas anteriores sobre as experiências desafiadoras dos consumidores de cogumelos contendo psilocibina. A pesquisa mostrou que dos quase dois mil participantes, 84% obtiveram benefícios a partir de suas experiências, as quais apresentaram algum nível de dificuldade e foram correlacionadas com aumentos duradouros no bem-estar (CARBONARO *et al.*, 2016).

Sendo assim, os estudos relatam uma nova forma de intervenção que inclui a unificação do tratamento farmacológico à psicoterapia. Essa é a visão predominante dentro da pesquisa psicodélica, em que ambos são essenciais para que o paciente apresente melhoras

clínicas (MALONE *et al.*, 2018). Atualmente, a psicoterapia é, muitas vezes, negligenciada no tratamento convencional, no qual prevalece a prescrição de medicamentos de uso contínuo pelos médicos sem o devido acompanhamento psicológico (FREY; MABILDE; EIZIRIK, 2004). Já existem clínicas legais que oferecem a terapia com psilocibina assistida e seguem protocolos semelhantes aos dos estudos clínicos. Na Jamaica está sediada a clínica *Myco Meditations*. A *Synthesis* e a *Psychedelic Insights* estão localizadas em Amsterdam, na Holanda, e a última possui sessões específicas para pacientes em cuidados paliativos. Recentemente, o centro ATMA foi inaugurado no Canadá, na província de Alberta, e além de receber pacientes terminais, atua como centro de formação para psicoterapeutas interessados em se familiarizar com os psicodélicos (ATMA, 2020; MYCO MEDITATIONS, 2021; PSYCHEDELIC INSIGHTS, 2020; SYNTHESIS INSTITUTE, 2020).

5.6 LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS E O FUTURO

A principal limitação dos estudos foi o tamanho de amostra relativamente pequeno, predominantemente caucasiana com altos níveis de escolaridade, a qual não é representativa da população geral norte americana. O desenho cruzado limitou a interpretação dos benefícios clínicos, o qual falhou em comparar os resultados dos grupos teste e placebo após o cruzamento.

Uma crítica relatada pelos participantes do estudo 1 foi que a randomização era quase sempre percebida. As sessões com placebo foram muito menos valiosas do que aquelas com psilocibina, caracterizando um cegamento insuficiente. Outra limitação do primeiro estudo foi a variabilidade na comunicação com os indivíduos no período de acompanhamento. No entanto, esse estudo foi considerado “piloto”, importante para orientar estudos posteriores pontuando pontos positivos e negativos sobre o desenho experimental realizado.

Estudos em grande escala, incluindo amostras representativas, são necessários para melhorar a compreensão dos potenciais terapêuticos da psilocibina na prática clínica. Pesquisas futuras devem abordar a questão do placebo. Sendo assim, é viável incorporar um grupo controle independente, recebendo apenas o placebo ou uma intervenção farmacológica convencional, essa última com o propósito de estabelecer comparações (GROB *et al.*, 2011). O desenho de estudo prospectivo se mostra como uma alternativa ao modelo de cruzamento, uma vez que esse foi considerado limitado (DOS SANTOS; BOUSO; HALLAK, 2019). Também,

para validar os benefícios da psilocibina a longo prazo, seria interessante a inclusão de medidas de avaliações clínicas cegas e de intervenções com doses múltiplas (GRIFFITHS *et al.*, 2016; ROSS, 2018).

Neste contexto, a *Food and Drug Administration* (FDA) propôs a realização de ensaios de fase III utilizando psilocibina em terapia assistida de dose única no tratamento da depressão, um exclusivo para pacientes oncológicos e outro abrangendo a população em geral. Em 2018, a FDA designou a psilocibina como uma terapia revolucionária (*breakthrough therapy*), a qual produz melhoras clínicas superiores a todas as demais terapias disponíveis (SAPLAKOGLU, 2019). Nisso, o uso compassivo, que consiste no fornecimento de um medicamento novo, promissor e ainda sem registro para os pacientes, tende a ser permitido em breve nos Estados Unidos. Adicionalmente, a *European Medicines Agency* (EMA) está considerando a execução desses ensaios na Europa (ROSS, 2018).

O status ilegal da psilocibina adiciona complexidade e custos às pesquisas. Se os ensaios de fase III forem capazes de comprovar o potencial terapêutico, a psilocibina pode ser disponibilizada como um medicamento controlado. Entretanto, provavelmente, não será aprovada como terapia autônoma, e sim administrada em clínicas de tratamento certificadas, como já acontece em alguns países. Isso implica na necessidade de profissionais treinados nessa especialidade clínica, sendo fundamental a implementação de programas específicos de treinamento para médicos e psicólogos. As autoridades precisarão desenvolver estruturas regulatórias, como o controle de qualidade da substância e protocolos dos modelos de tratamento, os quais devem ser rigorosamente fiscalizados com o objetivo de garantir a segurança dos pacientes (ROSS, 2018).

Quando se trata da aprovação da psilocibina, é notável que a eficácia da substância não se restringe à psico-oncologia. Diversos estudos demonstram que a terapia com psilocibina é eficaz no tratamento de depressão em pacientes não oncológicos (DAVIS *et al.*, 2020), inclusive depressão resistente ao tratamento (CARHART-HARRIS *et al.*, 2016; MERTENS *et al.*, 2020; ROSEMAN; NUTT; CARHART-HARRIS, 2018), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (MORENO *et al.*, 2006) e dependência química (BOGENSCHUTZ *et al.*, 2015; JOHNSON *et al.*, 2014). Atualmente, 18 estudos estão investigando o potencial terapêutico da psilocibina em diferentes enfermidades: depressão; dependência química; TOC; cefaleia; ansiedade em pacientes com câncer; desmoralização em sobreviventes de AIDS e anorexia nervosa (MEIKLE *et al.*, 2020).

Por fim, 11 editoriais de líderes internacionais acompanharam os estudos 2 e 3, destacando-se a *American Psychiatric Association* e a *European College of Neuropsychopharmacology*. Todos concordam que estamos diante de uma nova fase da psiquiatria, a qual precisa ser encorajada, não impedida (NUTT, 2016). Nesse cenário, o Brasil está muito atrasado, visto que existem poucas pesquisas envolvendo psicodélicos no país e o preconceito ainda é dominante. A inclusão da temática dos potenciais efeitos terapêuticos dos psicodélicos e da desmitificação de crenças relacionadas aos danos e ao abuso precisam ser debatidas no campo acadêmico, primeiramente, e então na sociedade brasileira.

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados apresentados nessa revisão, conclui-se que a terapia com psilocibina assistida fornece um modelo alternativo e revolucionário para o tratamento de pacientes com depressão e ansiedade associadas ao câncer. Dessa forma, os principais benefícios em relação à terapia convencional são:

- Rapidez de início terapêutico. Em contraste com os antidepressivos atuais, a psilocibina mostrou efeitos terapêuticos imediatamente após as sessões;
- Efeitos antidepressivos e ansiolíticos sustentados por meses após uma única dose de psilocibina, dispensando o uso diário de medicamentos. Isso implica em uma maior adesão ao tratamento, minimizando os possíveis efeitos colaterais e interações medicamentosas;
- EAs leves e transitórios, bem como baixo risco de dependência e toxicidade;
- Oferece uma intervenção farmacológica para o sofrimento existencial em pacientes com câncer, dado que não existem medicamentos aprovados para essa condição e a terapia convencional tem eficácia limitada no tratamento de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes oncológicos.

No entanto, apenas três ensaios clínicos foram realizados, sendo assim, mais estudos se fazem necessários, com amostras maiores, a fim de assegurar a viabilidade, a eficácia e a segurança da psilocibina, bem como aprofundar o entendimento dos mecanismos de ação.

O principal fator para a ausência de estudos se deve ao status ilegal da psilocibina, em que o tema não é abordado na comunidade médica e não existem incentivos governamentais em prol da pesquisa. Diante disso, este trabalho enfatizou a necessidade dessa discussão na comunidade científica e na sociedade.

REFERÊNCIAS

- AGHAJANIAN, G. K.; MAREK, G. J. Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. **Neuropharmacology**, v. 36, n. 4–5, p. 589–599, 1997.
- AGIN-LIEBES, G. I. *et al.* Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 155–166, 2020.
- ALBERANI, V.; PIETRANGELI, P. D. C.; MAZZA, A. M. R. The use of grey literature in health sciences: a preliminary survey. **Bulletin of the Medical Library Association**, v. 78, n. 4, p. 358–363, 1990.
- ALEKHYA, P. *et al.* Treatment and disease related factors affecting non-adherence among patients on long term therapy of antidepressants. **Journal of Depression and Anxiety**, v. 4, n. 2, p. 2–7, 2015.
- ALVES, G.; VIANA, J.; SOUZA, M. Psico-oncologia: uma aliada no tratamento de câncer. **Pretextos - Revista da Graduação em Psicologia da PUC Minas**, v. 3, n. 5, p. 520–537, 2018.
- ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Scoping studies: towards a methodological framework. **International Journal of Social Research Methodology: Theory and Practice**, v. 8, n. 1, p. 19–32, 2005.
- ATMA JOURNEY CENTERS. ATMA Calgary Urban Journey Clinic, 2020. Página inicial. Disponível em: <<https://www.atmajourney.com/>>. Acesso em: 15 de maio de 2021.
- BELSER, A. B. *et al.* Patient experiences of psilocybin-assisted psychotherapy: an interpretative phenomenological analysis. **Journal of Humanistic Psychology**, v. 57, n. 4, p. 354–388, 2017.
- BERMAN, M. G. *et al.* Depression, rumination and the default network. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 6, n. 5, p. 548–555, 2011.
- BOGENSCHUTZ, M. P. *et al.* Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 289–299, 2015.
- BOTTINO, S. M. B.; FRÁGUAS, R.; GATTAZ, W. F. Depressão e câncer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 36, n. 3, p. 109–115, 2009.

- BRAND, S. The Native American Church meeting. **The Psychedelic Review**, v. 9, p. 21-37, 1967.
- CARBONARO, T. M. *et al.* Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: acute and enduring positive and negative consequences. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1268–1278, 2016.
- 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 of the United States of America**, v. 109, n. 6, p. 2138–2143, 2012.
- CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 8, n. 20, p. 1–22, 2014.
- CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 7, p. 619–627, 2016.
- CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.
- CARHART-HARRIS, R. L.; NUTT, D. J. Experienced drug users assess the relative harms and benefits of drugs: a web-based survey. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 45, n. 4, p. 322–328, 2013.
- CHOCHINOV, H. M. Depression in cancer patients. **Lancet Oncology**, v. 2, n. 8, p. 499–505, 2001.
- DAUDT, H. M. L.; VAN MOSSEL, C.; SCOTT, S. J. Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team’s experience with Arksey and O’Malley’s framework. **BMC Medical Research Methodology**, v. 13, n. 1, p. 1–9, 2013.
- DAVIS, A. K. *et al.* Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, p. 1–9, 2020.
- DEA. Drug Enforcement Administration, 2017. Controlled Substances Act. Disponível em: <<https://www.dea.gov/druginfo/csa.shtml>>. Acesso: 02 de abr. de 2021.
- DERUBEIS, R. J.; SIEGLE, G. J.; HOLLON, S. D. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, p. 788–796, 2008.
- DEWILDE, K. E. *et al.* The promise of ketamine for treatment-resistant depression: current

- evidence and future directions. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1345, n. 1, p. 47–58, 2015.
- DISHOTSKY, N. I. *et al.* LSD and genetic damage. **American Association for the Advancement of Science**, v. 172, n. 3982, p. 431–440, 1971.
- DOS SANTOS, R. G.; BOUSO, J. C.; HALLAK, J. E. C. Serotonergic hallucinogens/psychedelics could be promising treatments for depressive and anxiety disorders in end-stage cancer. **BMC Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 1–4, 2019.
- DUMAN, R. S. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. **NeuroMolecular Medicine**, v. 5, n. 1, p. 11–25, 2004.
- ESCOBAR, J. A. C.; ROAZZI, A. Substâncias psicodélicas e psilocibina. **Núcleo de Estudos Interdisciplinares sobre Psicoativos-NEIP**, p. 1–27, 2010.
- FANGER, P. C. *et al.* Depressão e comportamento suicida em pacientes oncológicos hospitalizados: prevalência e fatores associados. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 173–178, 2010.
- FARB, N. *et al.* Mood linked responses in medial prefrontal cortex predict relapse in patients with recurrent unipolar depression. **Biological Psychiatry**, v. 70, n. 4, p. 366–372, 2011.
- FERREIRA, A. S. *et al.* Prevalência de ansiedade e depressão em pacientes oncológicos e identificação de variáveis predisponentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 62, n. 4, p. 321–328, 2016.
- FISCH, M. Treatment of depression in cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 4009, n. 32, p. 105–111, 2004.
- FRAZER, A.; BENMANSOUR, S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. **Molecular Psychiatry**, v. 7, p. S23–S28, 2002.
- FREY, B. N.; MABILDE, L. C.; EIZIRIK, C. L. A integração da psicofarmacoterapia e psicoterapia de orientação analítica: uma revisão crítica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 2, p. 118–123, 2004.
- GABLE, R. S. Toward a comparative overview of dependence potential and acute toxicity of psychoactive substances used nonmedically. **American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 19, n. 3, p. 263–281, 1993.
- GABLE, R. S. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. **Addiction**, v. 99, n. 6, p. 686–696, 2004.
- GARCIA-ROMEU, A.; GRIFFITHS, R. R.; JOHNSON, M. W. Psilocybin-occasioned

- mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. **Current Drug Abuse Reviews**, v. 7, n. 3, p. 157–164, 2015.
- GAYNES, B. N. Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 70, n. 6, p. 10-15, 2009.
- GÓMEZ-GIL, E. *et al.* Decrease of the platelet 5-HT_{2A} receptor function by long-term imipramine treatment in endogenous depression. **Human Psychopharmacology**, v. 19, n. 4, p. 251–258, 2004.
- GRIFFITHS, R. R. *et al.* Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. **Journal of Psychopharmacology**, v. 187, n. 3, p. 268–283, 2006.
- GRIFFITHS, R. R. *et al.* Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. **Journal of Psychopharmacology**, v. 218, n. 4, p. 649–665, 2011.
- GRIFFITHS, R. R. *et al.* Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1181–1197, 2016.
- GRINSPOON, L. LSD Reconsidered. **The Sciences**, v. 21, n. 1, p. 20–23, 1981.
- GRINSPOON, L.; BAKALAR, J. B. **Psychedelic drugs reconsidered**. New York: Basic Books, 1979.
- GROB, C. S. *et al.* Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 1, p. 71–78, 2011.
- GROB, C. S. *et al.* Use of the classic hallucinogen psilocybin for treatment of existential distress associated with cancer. **Psychological Aspects of Cancer**, p. 291–308, 2013.
- GROF, S. *et al.* LSD assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. **International Pharmacopsychiatry**, v. 8, n. 3, p. 129–144, 1973.
- GROF, S.; HALIFAX, J. **The human encounter with death**. New York City: E. P. Dutton, a division of sequoia-elsevier publishing, 240 p. 1977.
- GROSSMAN, C. H. *et al.* Death anxiety interventions in patients with advanced cancer: a systematic review. **Palliative Medicine**, v. 32, n. 1, p. 172–184, 2018.
- HALPERN, J. H.; POPE, H. G. Do hallucinogens cause residual neuropsychological toxicity? **Drug and Alcohol Dependence**, v. 53, n. 3, p. 247–256, 1999.
- HARMER, C. J.; DUMAN, R. S.; COWEN, P. J. How do antidepressants work? New

- perspectives for refining future treatment approaches. **Lancet Psychiatry**, v. 4, n. 5, p. 409–418, 2017.
- HASLER, F. *et al.* Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 72, n. 3, p. 175–184, 1997.
- HASLER, F. *et al.* Acute psychological and physiological affects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 172, n. 2, p. 145–156, 2004.
- HENDRICKS, P. S. *et al.* Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 280–288, 2015.
- HOFMANN, A. LSD: my problem child: reflections on sacred drugs, mysticism and science. Los Angeles, CA: J.P. Tarcher, p. 1-102, 1985.
- HONDA, G. C.; YOSHIDA, E. M. P. Mudança em psicoterapia: indicadores genéricos e eficácia adaptativa. **Estudos de Psicologia**, v. 18, n. 4, p. 589–597, 2013.
- HOPF *et al.*, 1974 apud TYLŠ, F.; PÁLENÍČEK, T.; HORÁČEK, J. Psilocybin: summary of knowledge and new perspectives. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 3, p. 342–356, 2014.
- HORITA, A. Some biochemical studies on psilocybin and psilogin. **Journal of Neuropsychiatry**, v. 4, p. 270–273, 1963.
- HSU, W. L. *et al.* Glutamate stimulates local protein synthesis in the axons of rat cortical neurons by activating α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors and metabotropic glutamate receptors. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 34, p. 20748–20760, 2015.
- HUNG, C. I. *et al.* The cut-off points of the Depression and Somatic Symptoms Scale and the Hospital Anxiety and Depression Scale in detecting non-full remission and a current major depressive episode. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 16, n. 1, p. 33–40, 2012.
- INCA. Instituto nacional do câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2021. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em:
<<https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao#:~:text=Para%20o%20Brasil%2C%20a%20e>

stimativa,c%C3%A2ncer%20de%20pele%20n%C3%A3o%20melanoma>. Acesso: 09 de abr. de 2021.

IOVIENO, N. *et al.* Antidepressants for major depressive disorder in patients with a co-morbid axis-III disorder: a meta-analysis of patient characteristics and placebo response rates in randomized controlled trials. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 26, n. 2, p. 69–74, 2011.

JICK, H.; KAYE, J. A.; JICK, S. S. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. **The Journal of the American Medical Association**, v. 292, n. 23, p. 338–343, 2004.

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

JOHNSON, M. W. *et al.* Pilot study of the 5-HT_{2A} R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 11, p. 983–992, 2014.

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

JOHNSON, M. W. *et al.* The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. **Neuropharmacology**, v. 142, p. 143–166, 2018.

KALBERER, F.; KREIS, W.; RUTSCHMANN, J. The fate of psilocin in the rat. **Biochemical Pharmacology**, v. 11, n. 4–5, p. 261–269, 1962.

KRAEHENMANN, R. *et al.* Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. **Biological Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. 572–581, 2015.

KREBS, T. S.; JOHANSEN, P. Ø. Psychedelics and mental health: a population study. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. 1–9, 2013.

LAOUTIDIS, Z. G.; MATHIAK, K. Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **BMC Psychiatry**, v. 13, n. 140, p. 1–21, 2013.

MALONE, T. C. *et al.* Individual experiences in four cancer patients following psilocybin-assisted psychotherapy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1–6, 2018.

MANEVSKI, N. *et al.* Glucuronidation of psilocin and 4-hydroxyindole by the human UDP-glucuronosyltransferases. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 38, n. 3, p. 386–395, 2010.

MCKENNA, D. J. *et al.* Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. **Neuropharmacology**, v. 29, n. 3, p. 193–198, 1990.

- MEIKLE, S. E. *et al.* Psilocybin-assisted therapy for depression: how do we advance the field? **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 225–231, 2020.
- MENDONÇA, G. A. E. S.; SILVA, A. M.; CAULA, W. M. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1232–1239, 2004.
- MERTENS, L. J. *et al.* Therapeutic mechanisms of psilocybin: changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 167–180, 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE/SNVS. Portaria nº344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 31 de dez. de 1998. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html>. Acesso em 02 de abr. de 2021.
- MITCHELL, A. J. *et al.* Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. **The Lancet Oncology**, v. 12, n. 2, p. 160–174, 2011.
- MOREIRA, D. L. *et al.* Perfil de pacientes atendidos por tentativa de suicídio em um centro de assistência toxicológica. **Ciencia y Enfermeria**, v. 21, n. 2, p. 63–75, 2015.
- MORENO, F. A. *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 67, n. 11, p. 1735–1740, 2006.
- MORENO, R. A.; HUPFELD, D.; SOARES, M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 24–40, 1999.
- MUSHROOM OBSERVER. Psilocybe cubensis (earle) singer, 2013. Disponível em: <<https://mushroomobserver.org/137445?q=1Xdzw>>. Acesso em: 03 de set. de 2020.
- MYCOMEDITATIONS. Mycomeditations: psilocybin-assisted retreats, 2021. Página inicial. Disponível em: <<https://www.mycomeditations.com/>>. Acesso em: 02 de abr. de 2021.
- NICHOLS, D. E. Hallucinogens. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 101, n. 2, p. 131–181, 2004.
- NICHOLS, D. E. Dark classics in chemical neuroscience: lysergic acid diethylamide (LSD).

- ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2331–2343, 2018.
- NISCHAL, A. *et al.* Suicide and antidepressants: what current evidence indicates. **Mens Sana Monographs**, v. 10, n. 1, p. 33–44, 2012.
- NUTT, D. J. Psilocybin for anxiety and depression in cancer care? Lessons from the past and prospects for the future. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1163–1164, 2016.
- NUTT, D. J.; KING, L. A.; PHILLIPS, L. D. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. **The Lancet**, v. 376, n. 9752, p. 1558–1565, 2010.
- ONITILO, A. A.; NIETERT, P. J.; EGEDE, L. E. Effect of depression on all-cause mortality in adults with cancer and differential effects by cancer site. **General Hospital Psychiatry**, v. 28, n. 5, p. 396–402, 2006.
- OSÓRIO, F. L. *et al.* Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression : a preliminary report. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 37, n. 1, p. 13–20, 2015.
- OSTUZZI, G. *et al.* Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. **Cochrane Database Systemic Review**, v. 1, n. 6, p. 1–91, 2015.
- OTT, J. **Pharmacotheon: entheogenic drugs, their plant sources and history**. 2. ed. Kennewick: Natural Products Co., 639 p. 1996.
- PANDEY, G. N. *et al.* Higher expression of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 3, p. 419–429, 2002.
- PASSIE, T. *et al.* The pharmacology of psilocybin. **Addiction Biology**, v. 7, n. 4, p. 357–364, 2002.
- PERRINE, D. M. Visions of the night: western medicine meets peyote 1887-1899. **The Heffter Review of Psychedelic Research**, v. 2, p. 6-52, 2001.
- PETERS, M. D. J. *et al.* Guidance for conducting systematic scoping reviews. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, v. 13, n. 3, p. 141–146, 2015.
- PSYCHEDELIC INSIGHTS. Psychedelic Insights: psychological guidance of psychedelic experiences, 2020. Página Inicial. Disponível em: < <https://psychedelicinsights.com/>>. Acesso em: 02 de abr. de 2021.
- RAISON, C. L. *et al.* Neuropsychiatric adverse effects of interferon- α . **CNS Drugs**, v. 19, n. 2, p. 105–123, 2005.
- READ, J.; WILLIAMS, J. Adverse effects of antidepressants reported by a large international

- cohort: emotional blunting, suicidality, and withdrawal effects. **Current Drug Safety**, v. 13, n. 3, p. 176–186, 2018.
- REEVES, G. M. *et al.* Validation of BDI-II response and remission cut-points for assessment of seasonal affective disorder patients. **Journal of Affective Disorders**, v. 138, n. 1–2, p. 123–127, 2012.
- RIEDLINGER, 1990 apud GROB, C. S. *et al.* Use of the classic hallucinogen psilocybin for treatment of existential distress associated with cancer. **Psychological Aspects of Cancer**, p. 291–308, 2013.
- ROSEMAN, L.; NUTT, D. J.; CARHART-HARRIS, R. L. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. 974, p. 1–10, 2018.
- ROSS, S. Serotonergic hallucinogens and emerging targets for addiction pharmacotherapies. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 357–374, 2012.
- ROSS, S. *et al.* Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1165–1180, 2016.
- ROSS, S. Therapeutic use of classic psychedelics to treat cancer-related psychiatric distress. **International Review of Psychiatry**, v. 30, n. 4, p. 317–330, 2018.
- RUSSO, E. *et al.* Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 5, p. 643–655, 2014.
- SANKAR, D. V. S.; ROZSA, P. W.; GEISLER, A. Chromosome breakage in children treated with LSD-25 and UML-491. **Comprehensive Psychiatry**, v. 10, n. 5, p. 406–410, 1969.
- SAPLAKOGLU, Y. FDA calls psychedelic psilocybin a 'breakthrough therapy' for severe depression. **Live Science**, New York City, November 25, 2019. Disponível em: <<https://www.livescience.com/psilocybin-depression-breakthrough-therapy.html>>. Acesso em: 09 de abr. de 2021.
- SATIN, J. R.; LINDEN, W.; PHILLIPS, M. J. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. **Cancer**, v. 115, n. 22, p. 5349–5361, 2009.
- SCHULTES, R. E. Botanical sources of the New World narcotics. **The Psychedelic Review**, v. 2, p. 145-166, 1963.
- SEN, S.; DUMAN, R.; SANACORA, G. Serum BDNF, depression and anti-depressant

- medications: meta-analyses and implications. **Biological Psychiatry**, v. 64, n. 6, p. 527–532, 2008.
- SPINA, E.; TRIFIRÒ, G.; CARACI, F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. **CNS Drugs**, v. 26, n. 1, p. 39–67, 2012.
- STICHT, G.; KÄFERSTEIN, H. Detection of psilocin in body fluids. **Forensic Science International**, v. 113, n. 1–3, p. 403–407, 2000.
- STUDERUS, E. *et al.* Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, n. 11, p. 1434–1452, 2011.
- SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, p. 1–41, 2021.
- SWIFT, T. C. *et al.* Cancer at the dinner table: experiences of psilocybin-assisted psychotherapy for the treatment of cancer-related distress. **Journal of Humanistic Psychology**, v. 57, n. 5, p. 488–519, 2017.
- SYNTHESIS INSTITUTE. Synthesis: legal psychedelic retreat in Amsterdam, 2020. Página inicial. Disponível em: <<https://www.synthesisretreat.com/>>. Acesso em: 02 de abr. de 2021.
- TJIO, J.; PAHNKE, W. N.; KURLAND, A. A. LSD and chromosomes. **JAMA Psychiatry**, v. 210, n. 5, p. 849–856, 1969.
- UPPAL, A. *et al.* Antidepressants : current strategies and future opportunities. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, n. 38, p. 4243–4253, 2010.
- VARGAS, A. S. *et al.* Psilocybin as a new approach to treat depression and anxiety in the context of life-threatening diseases-a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Biomedicines**, v. 8, n. 9, p. 1–15, 2020.
- VERBREE, F. C. *et al.* Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular and neurological toxicity. **Netherlands Journal of Critical Care**, v. 24, n. 2, p. 16–19, 2016.
- VOLLENWEIDER, F. X. *et al.* 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man: a PET study with [¹¹C]raclopride. **Neuropharmacology**, v. 20, n. 5, p. 424–433, 1999.
- WARDEN, D. *et al.* The STAR*D project results: a comprehensive review of findings. **Current Psychiatry Reports**, v. 9, n. 6, p. 449–459, 2007.
- WASSON, 1957 apud ROSS, S. Therapeutic use of classic psychedelics to treat cancer-

related psychiatric distress. **International Review of Psychiatry**, v. 30, n. 4, p. 317–330, 2018.

WILSON, K. G. *et al.* Depression and anxiety disorders in palliative cancer care. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 33, n. 2, p. 118–129, 2007.

YAMAUCHI, M. *et al.* Desensitization of 5-HT_{2A} receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. **Brain Research**, v. 1067, n. 1, p. 164–169, 2006.

ZABORA, J. *et al.* The prevalence of psychological distress by cancer site. **Psycho-Oncology**, v. 10, n. 1, p. 19–28, 2001.

ZANOS, P. *et al.* NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. **Nature**, p. 1–6, 2016.