O USO DE MICRODOSAGEM DE PSILOCIBINA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS MENTAIS

Claudia Varella Moizinho[1], Gustavo Amaral Silva[2], Luciana Lopes Guimarães[3], Valter Garcia Santos[3]

[1] Bacharel em Farmácia pela Universidade Santa Cecília (UNISANTA),
[2] Graduando em Farmácia pela Universidade Santa Cecília (UNISANTA),
[3] Docentes da Universidade Santa Cecília (UNISANTA)

UNISANTA, Universidade Santa Cecília, R. Oswaldo Cruz 277, CEP 11045-907, Boqueirão, Santos, SP.

Resumo

A psilocibina é um alcaloide encontrado em mais de 200 espécies de fungos, principalmente no gênero *Psilocybe.* Sua farmacologia ainda não está bem definida, porém sua baixa lipofilicidade pode contribuir para que a psilocibina não atravesse a barreira hematoencefálica. A psilocina (metabólito ativo da psilocibina) reage agonicamente com os receptores de serotonina para produzir um efeito alucinatório devido à hiperfrontalidade frontal induzida, que medeia seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Os psicodélicos foram muito associados ao movimento "hippie" e à contracultura nos anos 1970; e, graças a essa estigmatização e consequente proibição, quaisquer pesquisas sobre o uso da substância para fins medicinais foram paralisadas. Dos psicodélicos atualmente em estudo, a psilocibina é o que vem demonstrando ter o perfil mais seguro para possível uso e liberação. O objetivo deste trabalho é abordar essa nova possibilidade de tratamento para os transtornos mentais com o uso da psilocibina, possíveis benefícios dessa substância, riscos, seu futuro quanto a liberação no Brasil e seu uso na indústria farmacêutica. O presente trabalho, caracterizado como revisão de literatura, foi feito baseando-se em artigos científicos, revistas online, revistas de pesquisa, matérias feitas sobre o assunto, uso de base de dados Google Acadêmico, Pubmed, Scielo, e em sites relacionados ao tema. Foram utilizados, para a elaboração da pesquisa, dados dos últimos 10 anos (2013-2023), com as seguintes palavras-chave: psilocibina, *Psilocybe cubensis*, cogumelos, depressão maior, transtornos mentais. Foram consideradas pesquisadas e artigos que abordaram o tema escolhido, de acesso gratuito e textos completos, publicados nos últimos dez anos, com resultados relevantes. No Brasil, a substância ainda parece ter um longo caminho a percorrer para sua liberação e uso; porém, países como Austrália e Estados Unidos já estão reclassificando o uso da psilocibina e modificando leis para sua descriminalização. Para muitos pacientes, os episódios de depressão maior são recorrentes e podem ser difíceis de tratar. Apesar do uso dos psicotrópicos amplamente utilizados e já conhecidos, muitos não conseguem um progresso no tratamento, tendo uma baixa qualidade de vida. Os estudos e a terapia com os psicodélicos foram interrompidos nos anos 1970 por conta da sua proibição, o que fez com que as pesquisas estacionassem quanto ao assunto. A psilocibina possui grande potencial de apresentar bons resultados farmacológicos no tratamento dos transtornos de humor, além de ficar entre os mais seguros dos psicodélicos quando utilizada de forma adequada e com o devido acompanhamento clínico e psiquiátrico. Ainda falta muito para uma conclusão final, apesar dos estudos acerca dessa substância serem crescentes e terem aumentado significativamente com o passar dos anos, ainda não parece ter tido destaque suficiente no campo científico. É preciso testes mais robustos, mais incentivo nas pesquisas cientificas, atualização de leis e regras, pois a legislação brasileira mantém ilegal o uso de praticamente todas as substâncias que estão sendo pesquisadas atualmente. O papel do farmacêutico é muito importante, seja na parte das pesquisas, nas indústrias farmacêuticas, na regulamentação ou na atenção ao paciente, com esse novo cenário surgindo das drogas psicodélicas.

Palavras-chave: psilocibina; *Psilocybe cubensis;* cogumelos; depressão maior; transtornos mentais.

THE USE OF PSILOCYBIN MICRODOSAGE IN THE TREATMENT OF MENTAL DISORDERS

Abstract

Psilocybin is an alkaloid found in more than 200 species of fungi, mainly in the genus Psilocybe. Its pharmacology is not yet well defined, but its low lipophilicity may contribute to psilocybin not crossing the blood-brain barrier. Psilocin (active metabolite of psilocybin) reacts agonistically with serotonin receptors to produce a hallucinatory effect due to induced frontal hyperfrontality, which mediates its antidepressant and anxiolytic effects. Psychedelics were closely associated with the "hippie" movement and counterculture in the 1970s; and, thanks to this stigmatization and consequent prohibition, any research into the use of the substance for medicinal purposes was paralyzed. Of the psychedelics currently under study, psilocybin is the one that has been shown to have the safest profile for possible use and release. The objective of this work is to address this new possibility of treatment for mental disorders with the use of psilocybin, possible benefits of this substance, risks, its future regarding release in Brazil and its use in the pharmaceutical industry. The present work, characterized as a literature review, was carried out based on scientific articles, online magazines, research magazines, articles written on the subject, use of Google Scholar, Pubmed, Scielo databases, and websites related to the topic. To prepare the research, data from the last 10 years (2013-2023) were used, with the following keywords: psilocybin, Psilocybe cubensis, mushrooms, major depression, mental disorders. Research and articles that addressed the chosen topic were considered, with free access and full texts, published in the last ten years, with relevant results. In Brazil, the substance still seems to have a long way to go before its release and use; however, countries such as Australia and the United States are already reclassifying the use of psilocybin and modifying laws to decriminalize it. For many patients, episodes of major depression are recurrent and can be difficult to treat. Despite the use of widely used and well-known psychotropic drugs, many do not make progress in treatment, having a low quality of life. Studies and therapy with psychedelics were interrupted in the 1970s due to their prohibition, which caused research to stall on the subject. Psilocybin has great potential to present good pharmacological results in the treatment of mood disorders, in addition to being among the safest of psychedelics when used appropriately and with due clinical and psychiatric monitoring. There is still a long way to go before a final conclusion, although studies on this substance are growing and have increased significantly over the years, it still does not seem to have had enough prominence in the scientific field. More robust tests are needed, more encouragement in scientific research, updating laws and rules, as Brazilian legislation keeps the use of practically all substances that are currently being researched illegal. The role of the pharmacist is very important, whether in research, in the pharmaceutical industry, in regulation or in patient care, with this new scenario emerging from psychedelic drugs.

Keywords: *psilocybin; Psilocybe cubensis; mushrooms; major depression; mental disorders.*

1. INTRODUÇÃO

As primeiras experiências documentadas com cogumelos considerados sagrados no mundo ocidental moderno vieram através do micologista Gordon Wasson e sua esposa Valentina, que, nas suas viagens ao sul do México, no início da década de 1950, participaram de rituais sagrados com os nativos mazatecas, que usavam os cogumelos *Psilocybe* como sacramento.[1]

O conceito de microdosagem não é exatamente um termo psicodélico. Em farmacologia, a microdosagem é um processo utilizado no desenvolvimento e teste de medicamentos, em que a menor dose de uma substância é usada para avaliar a farmacocinética de um medicamento.[2]

Os efeitos psicodélicos de certas plantas e cogumelos têm sido utilizados pelos humanos há milhares de anos. Os fungos, especialmente os cogumelos, são uma importante fonte de substâncias psicodélicas que ocorrem de forma natural.[3]

A psilocibina é hoje um dos psicodélicos mais utilizados em pesquisas e ensaios clínicos devido ao seu perfil de segurança, além da sua ação relativamente longa. Existem também estudos que mostram seu potencial uso em psicoterapia assistida no tratamento da dependência química.[1]

A psilocina (o metabólito ativo da psilocibina) e o conteúdo das espécies de cogumelos psicodélicos mais amplamente distribuídas são: *Psilocybe cubensis* e as do gênero *Copelandia*, que consiste em 12 espécies.[2]

De todas as drogas psicodélicas, a psilocibina é relatada como tendo o perfil de segurança mais favorável. Apesar do fato de a eficácia comparativa dessa droga e dos psicodélicos no tratamento de transtornos de humor e ansiedade não ter sido estudada, os extensos dados baseados em evidências disponíveis sugerem que a psilocibina pode ser a droga psicodélica mais eficaz para o tratamento de tais transtornos.[3]

A aprovação da psilocibina para uso psicoterapêutico destaca o que os especialistas chamam de "Renascença Psicodélica". Desde a década dos anos 2000, aumentaram as pesquisas sobre o potencial desses medicamentos para tratar distúrbios psiquiátricos, como depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático.[4]

Com a crescente taxa de transtornos globais de humor e ansiedade, especialmente depressão, o aumento de artigos científicos publicados e a descriminalização já acontecendo em alguns países, a indústria psicodélica experimentou um aumento no valor econômico e um interesse farmacêutico renovado. Esse aumento também é o resultado de mais empresas psicodélicas abrindo o capital, além de um crescimento na quantidade de investidores, especialmente desde a pandemia do COVID-19.[3]

O objetivo deste trabalho é abordar essa nova possibilidade de tratamento para os transtornos mentais através do uso da psilocibina, possíveis benefícios dessa substância, riscos, seu futuro quanto à liberação no Brasil e seu uso na indústria farmacêutica.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho, caracterizado como revisão de literatura, foi feito baseando-se em artigos científicos, revistas online, revistas de pesquisa, matérias feitas sobre o assunto, uso de base de dados Google Acadêmico, Pubmed, Scielo, e em sites relacionados ao tema. Foram utilizados, para a elaboração da pesquisa, dados dos últimos 10 anos (2013-2023), com as seguintes palavras-chave: psilocibina, *Psilocybe cubensis*, cogumelos, depressão maior, transtornos mentais.

Para a elaboração do trabalho, foram consideradas pesquisas e artigos que abordaram o tema escolhido, de acesso gratuito, textos completos, publicados nos últimos dez anos, com resultados relevantes. Para critérios de exclusão, foram desconsiderados trabalhos que não estivessem nas escolhas acima e que fugissem do tema central da pesquisa.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Cogumelos mágicos: História

Historicamente, a psilocibina (extrato do cogumelo) tem sido usado em rituais religiosos e espirituais como agente alucinógeno, bem como como opção de tratamento para problemas neurológicos e psiquiátricos. O uso de psicodélicos estava muito associado ao movimento de contracultura "hippie", o que levou a um estigma negativo em torno das drogas psicodélicas.[3]

A psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) é um alcaloide de ocorrência natural, encontrado em todo o mundo, em mais de 200 espécies de fungos, principalmente do gênero *Psilocybe*, também chamados de *Cogumelos Mágicos,* conforme abaixo (*Figura 1*).[3]



(**a**) *Psilocybe cubensis* (conhecido como *Stropharia cubensis*)
(**b**) *Psilocybe caerulescens* (conhecido como Landslide Mushrooms, Derrumbes)
(**c**) *Psilocybe mexicana* (conhecido como Teonanacatl, Pajaritos)
(**d**) *Psilocybe caerulipes* (conhecido como Blue Foot Mushroom)
(**e**) *Psilocybe stuntzii* (conhecido como Blue Ringer Mushroom, Stuntz's Blue Legs)
(**f**) *Psilocybe cyanescens* (conhecido como Wavy Caps)
(**g**) *Psilocybe azurescens* (conhecido como Flying Saucer Mushrooms)
(**h**) *Psilocybe pelliculosa*
(**i**) *Psilocybe tampanensis* (conhecido como Magic Truffles, Philosopher's Stone)
(**j**) *Psilocybe baeocystis*
(**k**) *Psilocybe Hoogshagenii* (conhecido como Little Birds of the Woods)

Figura 1. Exemplos de cogumelos produtores de psilocibina.
Fonte: *Adapatado de* Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin Molecules. 2021 May 15;26(10):2948.[3]

3.2. Pesquisas na década dos anos 1960

Os primeiros ensaios clínicos de psilocibina foram conduzidos na década de 1960 pela empresa farmacêutica suíça Sandoz, que começou a produzir e vender psilocibina sintética para uso psicoterapêutico sob o nome comercial de Indocybin. Nessa época, os professores de Harvard, Timothy Leary e Richard Alpert, conduziram um experimento para avaliar o potencial da psilocibina na psicoterapia para reduzir os sintomas em prisioneiros com histórico de mal comportamento.[1]

A dupla de professores também trabalhou em outro projeto com Walter Pahnke, aluno da Harvard Divinity School. Selecionaram estudantes de teologia da Universidade Marsh Chapel, em Boston, que receberam psilocibina ou placebo. Após seis meses das sessões de psicoterapia realizadas na prisão, houve uma redução de 40%, na taxa de reincidência entre os indivíduos que tomaram psilocibina, enquanto os estudantes de teologia que receberam psilocibina reportaram profundas experiências espirituais. Um novo estudo, realizado 25 anos depois com 16 participantes (80% do total), relataram mudanças positivas nas atitudes e comportamentos, indicando que a psilocibina tem efeitos positivos a longo prazo.[1]

3.3. Drogas psicodélicas

Os psicodélicos já eram usados muito antes de serem descobertos no mundo ocidental, em 1897, quando Arthur Heffter isolou a mescalina do cacto peiote. A primeira evidência do uso dessas plantas vem de 5.700 anos atrás, no nordeste do México, onde botões datados de carbono de peiote, cactos e feijões vermelhos contendo mescalina foram encontrados em cavernas habitadas por humanos.[5]

As drogas psicodélicas clássicas incluem mescalina, psilocibina, dimetiltriptamina (DMT) e dietilamida do ácido d-lisérgico (LSD).[5]

As citadas drogas psicodélicas clássicas foram usadas amplamente em psiquiatria antes da sua inclusão no Anexo I da Convenção das Nações Unidas sobre Drogas em 1967. Ensaios clínicos e experimentais realizados antes da sanção legal sugerem que eles não são úteis para aqueles com transtornos psicóticos estabelecidos e devem ser evitados naqueles sujeitos que possam desenvolvê-los. Os estudos pré-proibição nesta área não foram suficientes, embora uma revisão sistemática recente no transtorno do humor unipolar e uma meta-análise no alcoolismo tenham sugerido eficácia. A incidência de eventos adversos graves parece ter sido baixa. Desde 2006, ensaios clínicos randomizados usando psicodélicos (principalmente psilocibina) em vários transtornos psiquiátricos não psicóticos trouxeram resultados encorajadores, que fornecem evidências iniciais de segurança e eficácia. No entanto, os obstáculos regulatórios e legais para licenciar psicodélicos como medicamentos ainda são muitos.[5]

Quando consumidos, os alucinógenos (grupo de drogas psicodélicas) causam voos mentais, que mudam a realidade, levando a altos níveis de excitação. Sonhos, sensações de separação do corpo e desrealização podem ser experimentados ocasionalmente.[6]

Na classe dos psicodélicos, a psilocibina é hoje a droga mais estudada, e muitos desses estudos confirmam a terapia assistida com ela como um adjuvante promissor da psicoterapia para o tratamento de dor e inflamação, dores de cabeça em salvas e transtornos de humor e ansiedade, como Transtorno Depressivo Maior (MDD), Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG),

Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e Depressão Existencial Grave.[7]

3.4. Neuroplasticidade induzida por psicodélicos

Uma importante teoria sobre os efeitos a longo prazo dos alucinógenos os classifica como "psicoplastógenos", sugerindo um período de rápida indução no aumento da neuroplasticidade, bem como alterações duradouras. A neuroplasticidade refere-se à capacidade do sistema nervoso de reorganizar sua estrutura e função e se adaptar ao ambiente dinâmico. A teoria de que os psicodélicos abrem uma janela para a neuroplasticidade poderia explicar como os efeitos a longo prazo se estendem além da presença da droga no corpo, e é interessante porque as interrupções na neuroplasticidade estão presentes em transtornos de humor e dependência.[8]

Os psicodélicos parecem aumentar a neuroplasticidade através do receptor 5-HT_{2A}, que também medeia a maioria de seus efeitos subjetivos. Como os psicodélicos promovem o crescimento de sinapses e dendritos de maneira dependente do receptor 5-HT_{2A}, os maiores efeitos seriam esperados em regiões com alta expressão do receptor 5-HT_{2A}, ou seja, o neocórtex.[8]

3.5. Campo de pesquisa dos psicodélicos

Em ensaios clínicos psicodélicos futuros, um importante detalhe a ser discutido e observado é a generalização dos participantes e ambientes das pesquisas. A grande maioria dos participantes nesses ensaios eram brancos e foram tratados em ambientes de pesquisa cuidadosamente controlados. Se pessoas de diversas origens socioeconômicas, raciais e étnicas respondem e se beneficiam dos tratamentos com psicodélicos da mesma forma que os participantes de ensaios clínicos, até agora permanece uma questão crucial em aberto a ser verificada. Além disso, os riscos e benefícios em comparação ao uso do MDMA e da psilocibina versus outras drogas emergentes, como a cetamina e várias técnicas de neuromodulação, são desconhecidos. Os estudos realizados até à data demonstraram que a psilocibina tem efeitos antidepressivos rápidos e sustentados, sem tolerância ou dependência. Em comparação com a cetamina, cujos efeitos desaparecem após algumas semanas de tratamento, muitas vezes exigindo doses repetidas e carregando o risco de dependência e tolerabilidade, a psilocibina pode ter um perfil de risco-benefício mais favorável, embora sejam necessárias mais pesquisas para confirmação. Além da cetamina, nenhum tratamento psicodélico ainda foi aprovado para uso terapêutico pela Food and Drug Administration dos EUA (FDA).[9]

3.6. Microdosagem

A Agência Europeia de Medicamentos (2004), o FDA (2006), o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar do Japão (2008), e a atual diretriz internacional definitiva (2009) definiram a microdosagem como sendo uma dose de medicamento que é 1% da dose farmacologicamente ativa, até o máximo de 100 µg.[2]

Assim, o termo "microdosagem" parece consistir em três componentes:

- o uso de uma dose baixa, abaixo do limiar de percepção, que não prejudica o funcionamento "normal" de um indivíduo;
- um procedimento que inclui várias sessões de dosagem;
- a intenção de melhorar o bem-estar e aprimorar os processos cognitivos e/ou emocionais.[2]

A definição mais comum é que uma microdose é aproximadamente um décimo a um vigésimo de uma dose recreativa

típica, embora esse intervalo seja impreciso para fins científicos. Existem talvez três razões principais para a incerteza na determinação dos critérios de dosagem. Primeiro, a microdosagem frequentemente envolve a ingestão de substâncias não controladas, pois os usuários não têm certeza sobre a origem de suas drogas ou sobre as quantidades dos ingredientes ativos. Em segundo lugar, existe uma grande variação nos efeitos farmacológicos, bem como nas respostas dos indivíduos para cada substância. Isso significa que fica difícil estipular doses equivalentes para diferentes classes de drogas (LSD vs. psilocibina), para variantes de uma determinada classe (diferentes espécies de cogumelos contendo psilocibina), para diferentes métodos de preparação (cogumelos idênticos secos ou frescos) ou para diferentes pessoas (diferenças individuais para uma dose e substância idênticas podem variar amplamente).[10]

Terceiro lugar, não há consenso sobre os efeitos subjetivos (ou falta deles) associados à microdosagem. Em orientações populares, a microdosagem é frequentemente chamada de "subperceptual", ou seja, que o usuário não consiga identificar o efeito da droga.[10]

Dados mostram que a concentração de psilocibina pode variar dentro das espécies, mas também depende do tempo de coleta, da preservação do material e das condições de crescimento. As doses recreativas relatadas pelos usuários dependem da espécie e são baseadas na experiência de cada usuário.[2]

Uma dose alucinógena de *P. cubensis* seco, por exemplo, está entre 3 e 5 g. Esses valores equivalem a uma faixa de dosagem recreativa de 8,6 a 14,7 mg de psilocina por dose. Assim, uma microdose varia de 0,43 a 0,73 mg de psilocina por dose porque uma microdose de psilocibina é geralmente um décimo de uma dose completa.[2]

3.7. Farmacologia da psilocibina

A farmacologia da psilocibina (fórmula molecular $C_{12}H_{17}N_2O_4P$ – figura 2) e da psilocina (fórmula molecular $C_{12}H_{16}N_2O$ – figura 3) ainda não está muito clara devido ao declínio na pesquisa de drogas psicodélicas desde sua introdução nos anos 1960. Esse declínio antecedeu o desenvolvimento da neurofarmacologia moderna. Dessa forma, são necessárias mais pesquisas para poder construir um perfil farmacológico mais completo. Acredita-se que sua baixa lipofilicidade pode contribuir para a noção de que a psilocibina não atravesse a barreira hematoencefálica.[2]

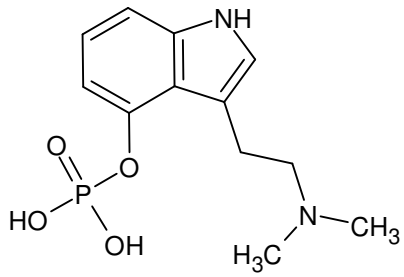

Figura 2. Fórmula estrutural da psilocibina.
Fonte: *Adaptado de* ChemSpider Search and share chemistry. Psilocybin.[11]

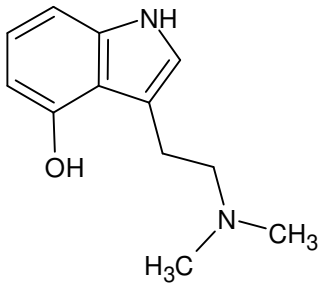

Figura 3. Fórmula estrutural da psilocina.
Fonte: *Adaptado de* ChemSpider Search and share chemistry. Psilocin.[12]

Apesar de existirem vários trabalhos experimentais para estudar a farmacologia da psilocibina e seu metabólito desfosforilado psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina), ainda há pouca investigação das relações estrutura-atividade (SAR) de derivados de triptamina 4-substituídos.[13]

A psilocina interage agonicamente com os receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) tipo 2A (5-HT 2A) mediando um efeito alucinatório "místico" devido à hiperfrontalidade frontal induzida, produzindo seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Um possível mecanismo antidepressivo de ação da psilocibina é via desativação ou normalização da hiperatividade do córtex pré-frontal medial (mPFC). Durante a depressão, o mPFC é tipicamente hiperativo.[3]

3.8. Perfil de segurança

A psilocibina é citada como a droga com o melhor perfil de segurança dentre as substâncias alucinógenas em geral. É considerada uma droga de baixo risco porque não produz grande alterações cardiorrespiratórias, motivo principal de mortes por overdose, além de não causar abstinência ou dependência. Deve ser usada com cautela por pessoas com doenças mentais ou sociais, pois embora sem precedentes, a automutilação e as contemplações autodestrutivas foram descritas nessas pessoas após o consumo de cogumelos. Outro risco é o potencial do aumento dos sintomas maníacos. Porém, com um instrutor capacitado, um ambiente controlado, fornecendo uma ajuda mental e psicológica adequada, os efeitos adversos associados à psilocibina podem ser reduzidos.[6]

3.9. Recente reclassificação da substância na Austrália

No início de 2023, a Austrália, um país tradicionalmente conservador, aprovou o uso de psicodélicos para auxiliar em sessões de terapia.[14]

Com esta mudança, a psilocibina encontrada em cogumelos mágicos poderá ser usada para o tratamento de TRD.[14]

Como nenhum outro país reclassificou anteriormente essas substâncias para uso clínico em nível nacional, ainda é pequeno o grupo de pessoas que experimentou a terapia psicodélica. Por isso, algumas das principais autoridades em saúde mental da Austrália se posicionaram totalmente contra os tratamentos psicodélicos.[14]

Países como Suíça, Canadá e Israel também já usaram psicodélicos em programas experimentais. Lugares como Jamaica e Costa Rica possuem suas clínicas psicodélicas operando legalmente.[14]

3.10. Liberação da substância nos EUA

Quase 50 milhões de adultos ou 19,86% da população dos Estados Unidos (EUA) sofrem de alguma doença mental. Cada vez mais os psicodélicos têm sido explorados como um tratamento alternativo, principalmente para doenças psiquiátricas resistentes ao tratamento.[15]

Várias jurisdições dos EUA já estão pressionando pela descriminalização dos cogumelos com psilocibina à medida que os cogumelos estão novamente se tornando populares. Em 2019, Denver (Colorado) e Oakland (Califórnia) foram as primeiras cidades a descriminalizar (embora não legalizar) a psilocibina, plantas e fungos psicodélicos, como cogumelos mágicos, respectivamente. Em 2020, Washington/DC votou para descriminalizar algumas poucas plantas e fungos psicodélicos, como mescalina e cogumelos com psilocibina. Em 2020, Oregon se tornou o primeiro estado a legalizar (e descriminalizar) os cogumelos com psilocibina para o desenvolvimento pessoal.[2]

A Califórnia também está fazendo esforços para descriminalizar os cogumelos psicodélicos. Apesar do empenho de várias outras cidades e estados da América do Norte para sua descriminalização, somente após mudanças nas leis federais é que o mercado psicodélico atingirá todo o seu potencial.[3]

3.11. Caminhos para liberação da substância no Brasil

Os ensaios clínicos com medicamentos experimentais têm como objetivo fornecer dados que possam ser usados para determinar se o medicamento pesquisado é seguro e eficaz o suficiente para justificar uma licença. No atual contexto, o psicodélico que tem maior probabilidade de ser licenciado é a psilocibina. No entanto, os obstáculos legais, regulatórios e comerciais para isso são gigantescos.[4]

O Brasil não é apenas um mero espectador do que está acontecendo nos Estados Unidos, é também um protagonista desta "Renascença". "Nós não estamos à frente de países como Estados Unidos e Inglaterra, mas estamos ao lado, o que já chama a atenção", ressalta Sidarta Ribeiro, que é um dos maiores nomes da pesquisa com psicodélicos no Brasil, neurocientista e vice-diretor do Instituto do Cérebro da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).[4]

No Brasil, o uso da psilocibina como substância pura é proibida (Lista F/Portaria n° 344/98 ANVISA), mas o cogumelo do qual é extraída não é ilegal. Para realização de pesquisas, é necessária a autorização para padronizar as doses das substâncias, o que torna esse processo ainda mais complicado.[4]

A renovação da pesquisa clínica de psicodélicos tem passado por um processo longo e meticuloso. Esforços para reclassificar psicodélicos, como a psilocibina, permitindo tanto a pesquisa quanto a administração clínica, provavelmente encontrarão resistência política e religiosa previsíveis. Existem razões convincentes, no entanto, para abordar as preocupações esperadas dos oponentes e prosseguir com os esforços para reclassificar essas drogas.[16]

A depressão e a ansiedade resistentes ao tratamento associadas ao TEPT causam um sofrimento incalculável e contribuem para milhares de mortes a cada ano.[16]

Atualmente, não existem medicamentos contendo psilocibina legalmente registrados no Brasil, nem pedidos na Anvisa. Somente é aberto exceções a atividades e pesquisas conduzidas por instituições e organizações credenciadas.[17]

Em 2018, pelo menos sete estudos envolvendo ansiedade e psilocibina foram aprovados pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, cinco dos quais foram

coordenados por Schenberg, do Instituto Phaneros. Há mais de uma década, ele estuda os efeitos de substâncias psicoativas, especialmente alucinógenos como a psilocibina. O trabalho que realiza não utiliza pequenas doses; mas sim, altas doses, e oferece suporte terapêutico antes, durante e depois de uma sessão chamada psicoterapia psicodélica assistida.[17]

3.12. O aumento de casos de depressão mundial

A saúde mental no mundo vem piorando cada vez mais ao longo das últimas décadas; por isso, tem crescido muito o interesse no uso de psicodélicos para o tratamento de transtornos psiquiátricos. O relatório mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o assunto, de 2017, mostra que só a depressão afeta 300 milhões de pessoas em todo o mundo, que seria o equivalente a 4,4% da população global. Dessa forma, caracterizando-se como a principal causa de incapacitação de vida no planeta.[4]

Esse mesmo relatório da OMS aponta que, no Brasil, 18,6 milhões sofrem com ansiedade e 11,5 milhões de pessoas sofrem de depressão.[4]

Estima-se que 1 bilhão de pessoas poderiam ser afetadas por um transtorno mental ou por uso de drogas até 2020. Os transtornos relacionados à ansiedade foram os transtornos de saúde mental mais onerosos em 2018, afetando cerca de 284 milhões de pessoas, enquanto a depressão, o segundo mais comum, afetou cerca de 264 milhões de pessoas em todo o mundo no mesmo ano. Com a pandemia de COVID-19, espera-se que os fatores de risco e transtornos por uso de substâncias sejam exacerbados, com evidências de taxas aumentadas de ansiedade, depressão e angústia. A deterioração da saúde mental das populações se reflete no consumo de antidepressivos, que vem aumentando. Uma pesquisa divulgada em 2020 pela Funcional Health Tech, empresa de inteligência de dados e gestão de serviços de saúde, apontou que o consumo de antidepressivos no Brasil aumentou 23% entre 2014 e 2018. De acordo com o Centro Nacional de Estatísticas de Saúde (NCHS), entre 2015 e 2018, 13,2% dos adultos nos Estados Unidos usaram algum tipo de antidepressivo. Houve também um aumento de 64% no uso desses medicamentos no período entre 1999 e 2014, de acordo com a Associação Americana de Psicologia.[4]

3.13. Depressão resistente ao tratamento (TRD)

Depressão resistente ao tratamento (TRD) é um distúrbio de difícil terapêutica, conforme demonstrado pelo estudo Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D). A incidência de remissão tornou-se progressivamente menor do primeiro curso de tratamento antidepressivo (36,8%) para o segundo curso (30,6%), terceiro curso (13,7%) e quarto curso (13,0%). A falha de dois ciclos de tratamento geralmente é considerada para definir um grupo de pacientes com depressão resistente ao tratamento. Pacientes com TRD apresentam maior gravidade e duração da doença, incapacidade, doença física, incidência de hospitalização, risco de suicídio e custos econômicos do que pacientes com depressão responsiva ao tratamento.[18]

O tratamento de TRD geralmente é feito com diversas abordagens, podendo ser através de tratamentos off-label e/ou tratamentos em conjunto para potencialização.[19]

Devido a experiências anteriores fracassadas com antidepressivos, os pacientes com TRD costumas estar dispostos a realizar terapia eletroconvulsiva (ECT). Porém, apesar da ECT ser considerada “padrão ouro” no tratamento de TRD, existem muitos desafios associados, principalmente estigmas, fazendo com que

os pacientes hesitem em realizar o tratamento. Além também do problema do alto custo e de ser muito mais invasivo do que um tratamento convencional para depressão.[19]

Em 2018, a Compass Pathways Ltd. (Londres, Reino Unido) recebeu a aprovação da FDA de status de "terapia inovadora" para um tratamento com psilocibina desenvolvido por eles para TRD. No ano seguinte, o Instituto Usona também recebeu o status de "terapia inovadora" da FDA para um tratamento com psilocibina para MDD.[7]

3.14. Escolha dos psicodélicos para depressão

Foi publicada no periódico The Lancet, em 2018, uma análise da eficácia de 21 antidepressivos, mostrando que a taxa média de resposta a esses medicamentos foi de 17,7%. Houve inclusive uma análise que indicou uma resposta pior do que se o paciente não tivesse usado nada. Considerando a taxa de pacientes que abandonaram o tratamento devido aos efeitos colaterais, seria recomendado apenas o uso de dois medicamentos.[4]

Durante um workshop sobre cannabis e psicodélicos, organizado pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), o neurocientista Sidarta Ribeiro ressaltou: "A psiquiatria tradicional vendeu para as pessoas a ideia de que se usarem tarja preta todos os dias serão felizes, e isso não é verdade".[4]

Nesse cenário que os psicodélicos são promissores. "Realmente tem aumentado o interesse no tema, tanto psiquiatras quanto a população estão se atentando para o assunto", avalia a psiquiatra Débora Tavares. Estudos mostram que o uso dessas substâncias traz benefícios reais para uma ampla variedade de problemas. Os pacientes que participaram dos experimentos descrevem a sensação com a substância como se tivessem feito um "reset" no cérebro.[4]

3.15. Ensaios clínicos com a psilocibina

De acordo com artigo publicado na revista Cureus, um periódico de ciências médicas de São Francisco, pesquisadores conduziram a elaboração de uma meta-análise através de várias modalidades.[15]

A microdosagem de psilocibina demonstrou ser segura e eficaz em recentes ensaios clínicos randomizados e abertos. As indicações como uma futura modalidade de tratamento ainda não foram totalmente determinadas. Seu valor vem como tratamento adjuvante à psicoterapia e tratamento primário para casos resistentes, bem como para ajudar a diminuir o potencial de recaída de uma condição psiquiátrica quando usado por várias sessões. Além disso, quando a psilocibina é usada em um ambiente fechado sob observação rigorosa, o perfil de efeito colateral de dor de cabeça e náusea ocasional é limitado à própria sessão, e não há indicação de efeitos colaterais a longo prazo quando usado por apenas algumas sessões.[15]

Em muitos estudos, os investigadores administraram psilocibina em pequenas doses, permitindo respostas a nível celular em vez de efeitos sistêmicos. Quando os participantes receberam dois tratamentos, com uma semana de intervalo, com a primeira dose de 20 mg e a segunda dose de 30 mg, os efeitos foram evidentes seis meses após o término do tratamento.[15]

Em comparação com outros tratamentos, como a cetamina, cujos efeitos duraram de apenas alguns dias a duas semanas, a psilocibina demonstrou produzir resultados que duraram de quatro a oito semanas, com apenas duas sessões de tratamento. Além de ser mais eficaz, também foi observado que os participantes do estudo apresentavam taxas mais baixas

de dependência/vício comparados aos outros participantes do estudo usando cetamina ou outros produtos farmacêuticos.[15]

Esta meta-análise conseguiu reunir grande parte dos estudos que foram conduzidos sob a forma de estudo randomizado e que exigiram que os pacientes interrompessem o uso de medicamento psiquiátrico antes do início do tratamento. Isso permitiu que os resultados do tratamento com psilocibina isoladamente fossem mais eficazes e favoráveis.[15]

3.16. Assistência farmacêutica na saúde mental

A Atenção Farmacêutica é um modelo de prática proposto e desenvolvido dentro da profissão farmacêutica no qual o farmacêutico mantém uma relação direta com o paciente, com o objetivo de garantir o acesso, bem como o uso correto dos medicamentos.[20]

No caso da depressão, o paciente tem uma participação determinante no processo do seu tratamento. O paciente deve compreender sua própria patologia para poder participar do processo de cuidado e tomar decisões junto ao farmacêutico para o melhor resultado da terapia farmacológica.[20]

O acompanhamento do paciente com depressão exige habilidade e experiência do farmacêutico para entender suas necessidades, construindo e estabelecendo uma boa relação de confiança. A má adesão à medicação é um problema muito comum entre pessoas com depressão devido à falta de interesse e esperança na própria doença. Educá-los sobre a doença, o uso de medicamentos e o manejo dos efeitos colaterais durante as consultas pode melhorar a adesão ao tratamento e os resultados gerais.[21]

Um estudo multicêntrico, realizado recentemente em São Paulo, Brasil, mostrou maior prevalência de transtornos mentais em comparação a outras cidades ao redor do mundo. Transtornos mentais como a ansiedade e a depressão são comuns entre usuários da atenção primária das principais capitais do país, sendo que suas altas taxas estão associadas às mulheres, aos desempregados, pessoas com baixa escolaridade e baixa renda.[22]

Os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) foram construídos como serviços regionalizados, integrando a rede de atenção à saúde mental e atendendo às particularidades locais.[22]

Os principais medicamentos utilizados no CAPS são antipsicóticos, antidepressivos, neurolépticos, antiepilépticos e benzodiazepínicos. Estudos demonstram que serviços farmacêuticos na saúde mental são extremamente importantes em outros países e apresentam resultados positivos tanto na clínica quanto na percepção e aceitação dos usuários. Portanto, são necessárias iniciativas que visem integrar esse tipo de atividade para o avanço e consolidação da reorientação da Assistência Farmacêutica, além de representar uma alternativa à superação de problemas frequentes dos usuários, como a melhoria na adesão ao tratamento farmacológico.[22]

3.17. Papel do farmacêutico no cenário atual de psicoativos

O Instituto de Ciências Farmacêuticas da universidade de Wisconsin-Madison inovou ao oferecer o primeiro programa de mestrado dedicado à exploração de usos terapêuticos de substâncias psicoativas, o chamado Master in Pharmaceutical Sciences: Psychoactive Pharmaceutical Investigation. O curso qualificará profissionais para desenvolvimento e administração de terapias psicodélicas, enteogênicas e outras substâncias similares. “Esperamos que a

nossa escola se torne líder mundial no fornecimento de experiências educativas de alta qualidade, para que nossos alunos possam atuar aplicando terapias, além de ajudar na regulamentação e no desenvolvimento de substâncias farmacêuticas psicoativas", disse o diretor do departamento de farmacêutica, Steve Swanson, na declaração que anunciou a criação do programa.[23]

No Brasil, podemos contar também com o Instituto Phaneros, importante local que já vem a mais de uma década pesquisando os efeitos das substâncias psicodélicas como a psilocibina, através de psicoterapia assistida. O Instituto ganhou o primeiro grupo de pesquisa de psicoterapia assistida por psicodélicos do Brasil, com dois cursos para profissionais de saúde, o Psicodélicos e Saúde Mental (PSM) e a Formação em Pesquisa com Psicoterapia Assistida por Psicodélicos, a FoPAP. O PSM é um curso sobre os principais aspectos que um profissional deve saber para que possa oferecer psicoeducação de qualidade, baseada em evidências, no acolhimento e orientação de seus pacientes. Enquanto o FoPAP é um curso para profissionais de saúde que têm interesse em atuar na área de pesquisas clínicas que investigam a eficácia e segurança da psicoterapia assistida por psicodélicos.[17, 23]

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para muitos pacientes, os episódios de depressão maior são recorrentes e podem ser difíceis de tratar. Apesar do uso dos psicotrópicos amplamente utilizados e já conhecidos, muitos não conseguem um progresso no tratamento, tendo uma baixa qualidade de vida. Os estudos e a terapia com os psicodélicos foram interrompidos nos anos 1970 em razão da sua proibição, e isso fez com que as pesquisas fossem paralisadas quanto ao tema. À vista do aumento cada vez maior de casos de depressão no mundo, novas alternativas estão sendo sempre buscadas. A psilocibina é uma delas e possui grande potencial de apresentar bons resultados farmacológicos no tratamento dos transtornos de humor, além de ficar entre os mais seguros dos psicodélicos quando utilizada de forma adequada e com o devido acompanhamento clínico e psiquiátrico.

Ainda falta muito para uma conclusão final, apesar dos estudos acerca dessa substância serem crescentes e terem aumentado significativamente com o passar dos anos, ainda não parece ter tido destaque suficiente no campo científico. Necessita-se de testes mais robustos e generalizados, de mais incentivo nas pesquisas cientificas, atualização de leis e regras, pois a legislação brasileira mantém ilegal o uso de praticamente todas as substâncias que estão sendo pesquisadas atualmente. O papel do farmacêutico é muito importante, tanto na parte das pesquisas, nas indústrias farmacêuticas, na regulamentação quanto na atenção ao paciente, com esse novo contexto surgindo das drogas psicodélicas.

Apesar de o Brasil ainda dar passos pequenos em direção ao uso dos psicodélicos como alternativa para transtornos mentais, o caminho que está sendo percorrido pode ser bastante otimista, mesmo que ainda seja trilhado vagarosamente.

5. REFERÊNCIAS

1. Soares B.A. O renascimento dos psicodélicos como potenciais agentes psicoterapêuticos: trajetória, avanços recentes e perspectivas. Rev. Bras. Psicoter. Porto Alegre, 2021. [Internet]. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1353846

2. Kuypers KP, Ng L, Erritzoe D, Knudsen GM, Nichols CD, Nichols DE et al. Microdosing psychedelics: More

questions than answers? An overview and suggestions for future research. J Psychopharmacol. 2019 Sep;33(9):1039-1057. [Internet]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303095/

3. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin Molecules. 2021 May. 2021 May 15;26(10):2948. [Internet]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8156539/

4. Marasciulo M. Como o Brasil se tornou uma potência de estudos sobre psicodélicos. Rev. Galileu - atualizado em 30/11/2020. Disponível em: https://revistagalileu.globo.com/Ciencia/noticia/2020/11/como-o-brasil-se-tornou-uma-potencia-de-estudos-sobre-psicodelicos.html

5. Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. Neuropharmacology. 2018 Nov;142:200-218. [Internet]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284138/

6. Goel DB, Zilate S. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin: A Systematic Review. Cureus. 2022 Oct 12;14(10):e30214. [Internet]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36381758/

7. Lowe H, Toyang N, Steele B, Grant J, Ali A, Gordon L et al. Psychedelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Mood and Anxiety Disorders. Molecules. 2022 Apr 14;27(8):2520. [Internet]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35458717/

8. Calder, A.E., Hasler, G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. Neuropsychopharmacol. 48, 104–112 2023 Jan. [Internet]. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41386-022-01389-z#citeas

9. Barber, G.S., Aaronson, S.T. The Emerging Field of Psychedelic Psychotherapy. Curr Psychiatry Rep 24, 583–590 (2022). [Internet]. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-022-01363-y#citeas

10. Polito V, Liknaitzky P. The emerging science of microdosing: A systematic review of research on low dose psychedelics (1955-2021) and recommendations for the field. Neurosci Biobehav Rev. 2022 Aug;139:104706. [Internet]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35609684/

11. ChemSpider Search and share chemistry. Psilocybin. Disponível em: https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.10178.html

12. ChemSpider Search and share chemistry. Psilocin. Disponível em: https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4807.html

13. Klein AK, Chatha M, Laskowski LJ, Anderson EI, Brandt SD, Chapman SJ et al. Investigation of the Structure-Activity Relationships of Psilocybin Analogues. ACS Pharmacol Transl Sci. 2020 Dec 14;4(2):533-542. [Internet]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33860183/

14. Nunn G, Austrália libera uso de psicodélicos para tratar depressão e estresse

pós-traumático - BBC News em Sydney, Austrália - atualizado em 01/07/2023. Disponivel em: https://www.bbc.com/portuguese/articles/cd1e0kwwgl8o?utm_campaign=later-linkinbio-bbcbrasil&utm_content=later-6228546&utm_medium=social&utm_source=linkin.bio

15. Irizarry R, Winczura A, Dimassi O, Dhillon N, Minhas A, Larice J. Psilocybin as a Treatment for Psychiatric Illness: A Meta-Analysis. Cureus. 2022 Nov 22;14(11):e31796. [Internet]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36569662/

16. Byock I. Taking Psychedelics Seriously. J Palliat Med. 2018 Apr;21(4):417-421. [Internet]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29356590/

17. "Microdoses de cogumelos contra ansiedade viram moda, mas trazem riscos." Atualizado 12/10/2022. Disponivel em: https://www.em.com.br/app/noticia/saude-e-bem-viver/2022/10/12/interna_bem_viver,1406219/microdoses-de-cogumelos-contra-ansiedade-viram-moda-mas-trazem-riscos.shtml

18. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. N Engl J Med. 2022 Nov 3;387(18):1637-1648. [Internet]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36322843/

19. Lyons A. Self-administration of Psilocybin in the Setting of Treatment-resistant Depression. Innov Clin Neurosci. 2022 Jul-Sep;19(7-9):44-47. [Internet]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9507144/

20. da Silva JB, Jaqueline Staudt K, Alves IA, Nascimento JCN. Importância da atenção farmacêutica na promoção da saúde de pacientes que sofrem com o transtorno da depressão. RICSB [Internet]. 12º de novembro de 2022 [citado 4º de março de 2024];5(2):25-40. Disponível em: https://san.uri.br/revistas/index.php/ricsb/article/view/785.

21. Soliman M. Pharmaceutical Care in Depression: A Survey of Stigma, Confidence, Attitudes, and Barriers. Risk Manag Healthc Policy. 2020 Nov 16;13:2611-2620. [Internet]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7678506/

22. Silva SN, Lima MG. Assistência Farmacêutica na Saúde Mental: um diagnóstico dos Centros de Atenção Psicossocial. Cien Saude Colet. 2017 Jun;22. [Internet]. Disponível em: https://www.scielo.br/j/csc/a/Y6ddvDrRBkBQS9mZdQZV5zB/abstract/?lang=pt

23. EUA terão primeiro mestrado dedicado ao uso terapêutico de psicoativos – Instituto Phaneros (grupo de pesquisa de psicoterapia assistida por psicodélicos) atualizado em 30/06/2021. Disponível em: https://institutophaneros.org.br/tag/psicoativos/