



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Psilocibina: perspetiva sociopolítica e potencial terapêutico na adição

Paula Sofia Traça Couto

Outubro 2017



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Psilocibina: perspetiva sociopolítica e potencial terapêutico na adição

Paula Sofia Traça Couto

Orientado por:

Prof. Dr. Samuel Filipe Gomes Pombo

Outubro 2017

Resumo

Atualmente existem dados preliminares que sugerem que os alucinógenos, designadamente a psilocibina, podem ter potencial terapêutico no tratamento das perturbações de adição e de uso de substâncias. E uma vez que, até à data, outros tratamentos farmacológicos revelam eficácia limitada, tal descoberta reveste-se de maior importância. Neste artigo é fornecida uma revisão da literatura existente relativa à psilocibina, começando por uma contextualização histórica e sociopolítica e analisando em seguida a informação clínica mais recente no que toca ao tratamento de dependências com esta substância. A pesquisa foi realizada usando as plataformas Pubmed, Web of Science e Google Scholar. Dois estudos-piloto sobre o tratamento assistido com psilocibina para a dependência tabágica e alcoólica obtiveram resultados positivos – no entanto, ainda não é possível a extração de conclusões definitivas sobre a eficácia deste tratamento. Dada a nossa compreensão limitada dos efeitos clinicamente relevantes da psilocibina, estes resultados podem ser encarados como uma oportunidade para futuras investigações.

Palavras-chave: "psilocibina", "tratamento", "adição", "perturbação de adição e de uso de substâncias", "dependência".

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Nowadays preliminary data suggest hallucinogens, such as psilocybin, may hold therapeutic potential in the treatment of substance use disorders. Since, to date, other pharmacological treatments show limited efficacy, this might be a very important finding. In this article is provided a comprehensive review of the substance psilocybin through history and politics and of the recent clinical research concerning psilocybin in the treatment of addiction. The research was performed using Pubmed, Web of Science and Google Scholar. Two pilot studies of psilocybin assisted treatment for tobacco and alcohol dependence had positive outcomes - but still no definitive conclusions about the efficacy of the treatment can be drawn. Given our limited understanding of clinically relevant effects of psilocybin there is here an opportunity for further research.

Key-words: “psilocybin”, “treatment”, “addiction”, “substance use disorder”, “dependence”.

The opinions expressed in this article are the author's own and do not reflect the view of FML.

Índice

Resumo	iii
Abstract	iv
Lista de figuras	vi
Lista de tabelas	vi
Agradecimentos	vii
Introdução	1
A substância: psilocibina	2
Farmacocinética e farmacodinâmica	2
Estrutura química	3
Classificação.....	4
Material e métodos	5
Discussão	6
1ª Parte - Aspectos históricos e perspectiva sociopolítica.....	6
Panorama histórico	6
Descoberta dos alucinogénios	7
Contexto sociopolítico.....	8
Regulamentação	9
2ª Parte – Potencial terapêutico da psilocibina na adição	12
Investigação na área dos alucinogénios	12
Mecanismos de ação.....	14
Nocividade	16
Ensaio clínicos	17
Psilocibina, uma aposta realista?.....	24
Conclusão	28
Referências bibliográficas	29

Lista de figuras

Figura 1 – <i>Psilocybe cubensis</i> . Uma das espécies de cogumelos que produz psilocibina naturalmente.	2
Figura 2 – Estrutura química da psilocibina, da psilocina e da serotonina.	3
Figura 3 – Linha do tempo. Uma breve história das substâncias alucinogénias.	6
Figura 4 – Possíveis mecanismos de ação da terapia assistida por alucinogénios para o tratamento das dependências.....	14
Figura 5 – Curso de tempo das experiências subjetivas induzidas por alucinogénios. ...	16

Lista de tabelas

Tabela 1 – O estatuto de algumas substâncias na legislação internacional, no Reino Unido e nos Estados Unidos da América.	10
Tabela 2 – Ensaio em fase 2 para tratamentos com psilocibina.....	11
Tabela 3 – Ensaio clínico com psilocibina para o tratamento de perturbações de adição e de uso de substâncias.....	18
Tabela 4 – Informação sistematizada relativa ao estudo de Johnson et al., 2014.	19
Tabela 5 – Informação sistematizada relativa ao estudo de Bogenschutz et al., 2015... ..	22

Agradecimentos

Ao meu orientador, *Professor Doutor Samuel Filipe Gomes Pombo*, pela sua sensibilidade, apoio e disponibilidade, pelas opiniões e críticas sempre construtivas, pela colaboração atenciosa no solucionar de dúvidas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho e por todas as palavras de incentivo.

Ao *Senhor Professor Doutor António José Feliciano Barbosa*, pela oportunidade de realizar este trabalho na Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica.

Ao *Professor Doutor Vítor Amorim Rodrigues*, pela sua contribuição para o meu desenvolvimento académico e pessoal.

Aos meus *Amigos*, pelo companheirismo e ânimo.

À minha *Família*, pelo apoio incondicional e dedicação.

Em especial, à minha *Avó*, pelo carinho em todos os momentos da minha vida.

Introdução

Após cerca de quatro décadas com poucas ou nenhuma novidades no campo da investigação das substâncias alucinogénias, está a ressurgir na Psiquiatria algum interesse em estudar estes compostos. Este interesse renovado justifica-se, em parte, pela ausência de tratamentos eficazes para certas perturbações psiquiátricas, nomeadamente para as perturbações de adição e uso de substâncias (Morgan, McAndrew, Stevens, Nutt, & Lawn, 2017).

Recentemente, retomando o legado deixado pela investigação inicial nos anos 60 (Veen, Schellekens, Verheij, & Homberg, 2017), foram realizados estudos-piloto em que a psilocibina, a substância ativa dos vulgarmente conhecidos cogumelos mágicos, foi utilizada no tratamento de pacientes com dependência alcoólica (Bogenschutz et al., 2015) e tabágica (Johnson, Garcia-Romeu, Cosimano, & Griffiths, 2014). Os resultados revelaram-se encorajadores para alguns autores que, entusiasmados perante a possibilidade de um tratamento alternativo mais capaz que o convencional, prosseguem a investigação no ramo.

A ideia de que substâncias consideradas ilícitas podem eventualmente contribuir para o tratamento de perturbações de adição e de uso de substâncias levanta várias questões. Não ficarão estes pacientes dependentes também destas substâncias? Segundo o senso comum, as substâncias ilícitas são controladas e regulamentadas devido ao seu suposto grande potencial de abuso: o que pressupõe que não seria aconselhável, nem ético, administrá-las no tratamento de pacientes que parecem possuir de base uma predisposição para o abuso de substâncias. No entanto, algumas evidências recentes - que irão ser apresentadas ao longo desta revisão - contrapõem estes receios (Morgan et al., 2017).

Tendo em conta o panorama atual, que irá ser detalhado mais adiante, considero propositada uma revisão da bibliografia referente à aplicação terapêutica da psilocibina nas perturbações de adição e de uso de substâncias - potenciais usos terapêuticos podem estar ainda por descobrir, tanto na área da adição assim como noutros ramos da Psiquiatria. De notar que a psilocibina também está a ser investigada como tratamento para a perturbação de ansiedade, perturbação obsessivo-compulsiva e das cefaleias em

salvas, sendo que estas doenças não constituem objeto desta revisão (D. E. Nichols, 2016).

A substância: psilocibina

A Psilocibina é um composto que ocorre naturalmente em mais de 200 espécies de cogumelos. Estes cogumelos, também apelidados de cogumelos psilocibinos, são usados como ferramenta espiritual em culturas indígenas desde há milénios (Vollenweider & Kometer, 2010).



Figura 1 – *Psilocybe cubensis*. Uma das espécies de cogumelos que produz psilocibina naturalmente.
Fonte: Rockefeller A., 2016.

Farmacocinética e farmacodinâmica

Após administração oral, ao alcançar a mucosa intestinal, o pró-fármaco psilocibina é rapidamente desfosforilado pela fosfatase alcalina originando uma substância denominada psilocina. Importa notar que a desfosforilação da psilocibina não é essencial para a ação psicotrópica, mas aumenta sua potência num fator de 1,4 (Horita & Weber, 1961).

A psilocina tem um menor peso molecular que a psilocibina e é uma molécula menos estável. Após a absorção, a psilocina é distribuída por todos os tecidos, incluindo o cérebro, onde exerce as suas propriedades alucinogénias. Os efeitos na psique duram de 2 a 6h dependendo da dose e do metabolismo individual. Depois de atuar, a psilocina é alvo de glucuronidação por enzimas endoplasmáticas e depois é excretada pelos rins (65%), fígado e intestino (15-20%) (Grieshaber, Moore, & Levine, 2001).

Após o seu isolamento em laboratório, a síntese total da psilocibina e da psilocina através de um processo técnico - sem a ajuda dos cogumelos que crescem naturalmente - permitiu a sua produção em larga escala, sendo que produção sintética tem menos custos do que a sua extração dos cogumelos (Hofmann, 1980).

Estrutura química

A psilocibina, tal como os restantes alucinogénios clássicos, é agonista dos recetores 5-HT_{2A}, mas também tem afinidade para outros tipos de recetores 5-HT (D. E. Nichols, Johnson, & C. D. Nichols, 2017).

A estrutura da psilocibina é muito semelhante à da serotonina (vide a figura 2), portanto não é surpreendente que a psilocibina se ligue com elevada afinidade aos recetores 5-HT e que se tenha verificado que a ação neurofarmacológica da psilocibina seja dependente da distribuição dos recetores 5-HT em diferentes tipos de células (Carhart-Harris et al., 2012).

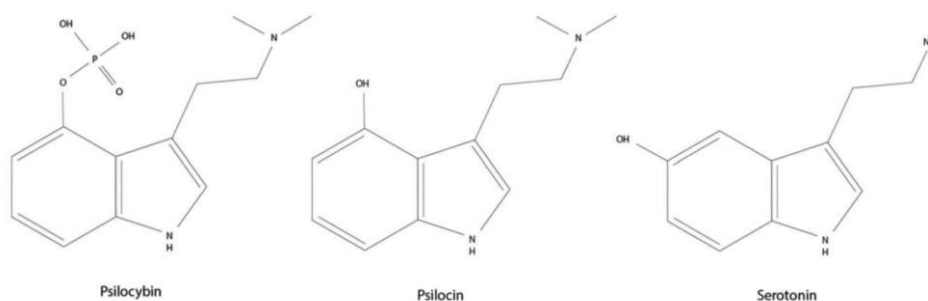


Figura 2 – Estrutura química da psilocibina, da psilocina e da serotonina. Fonte: adaptado de D. E. Nichols et al, 2017 & Stebelska, 2013.

Um estudo de Vollenweider et al. relatou que o pré-tratamento com ketanserina, um antagonista seletivo do recetor 5-HT_{2A}, bloqueou de forma dose-dependente os efeitos psicológicos da psilocibina. Do mesmo modo, a risperidona, um antagonista do recetor 5-HT_{2A/D2}, bloqueou completamente os efeitos psicotrpicos da psilocibina (Vollenweider, Vollenweider-Scherpenhuyzen, Babler, Vogel, & Hell, 1998).

Além destas evidências que comprovam a ação biológica da psilocibina, existem linhas convergentes de evidências farmacológicas, eletrofisiológicas e comportamentais em animais que vão mais longe: sugerindo que a ativação dos recetores corticais 2AR é a etapa mais crítica no início de uma cascata de eventos biológicos que explicam as propriedades alucinogénias da substância (D. E. Nichols, 2016).

Classificação

Quanto à classificação, a psilocibina e a psilocina inserem-se no grupo dos alucinogénios clássicos, também denominados de serotoninérgicos. Segundo esta classificação existe também o grupo dos alucinogénios dissociativos (p. ex. a quetamina) e dos delirantes (p. ex. a atropina) (D. E. Nichols, 2016).

O grupo dos alucinogénios serotoninérgicos, divide-se em subgrupos:

- a classe das indoleaminas, onde se inserem a psilocibina e a psilocina e outras substâncias, tais como a dimetiltriptamina (DMT, encontrada na ayahuasca), ergolinas semissintéticas ou lisergamidas (i.e., LSD) e os alcaloides de iboga (ibogaína);
- e a classe das fenilalquilaminas, que inclui a mescalina, por exemplo. (Kyzar & Kalueff, 2016).

Material e métodos

Para a realização da presente revisão narrativa de literatura, foi levada a cabo uma pesquisa bibliográfica, com consulta de livros e manuais sobre o tema em estudo e com a pesquisa de artigos. Os artigos consultados foram obtidos com recurso às plataformas PubMed, Web Of Science e Google Scholar. A pesquisa nestes motores de busca online assentou no uso das seguintes palavras-chave em diferentes combinações: “psilocybin”, “treatment”, “alcohol”, “tobacco”, “substance abuse”, “substance use disorders”, “addiction” e “dependence”. O único critério de elegibilidade na busca foi a língua inglesa.

Após eliminação de duplicados e exclusão de artigos cuja relevância não se inseria no âmbito desta revisão, os artigos selecionados foram extraídos e organizados por temas com recurso ao Citavi (Versão 5.5.0.1.), um programa de gestão de referências bibliográficas.

A presente revisão narrativa da literatura propõe, através de um senso sempre crítico, revisitando a história da psilocibina e debater os aspetos sociopolíticos envolvidos, fornecendo por fim uma visão geral sobre as últimas evidências na área da adição através da interpretação de estudos pioneiros na área da dependência alcoólica e tabágica.

Embora não possuam exatamente o mesmo significado, os conceitos “perturbação de adição e de uso de substâncias”, “dependência” e “adição” irão ser utilizados nesta revisão narrativa como sinónimos.

Discussão

1ª Parte - Aspectos históricos e perspectiva sociopolítica

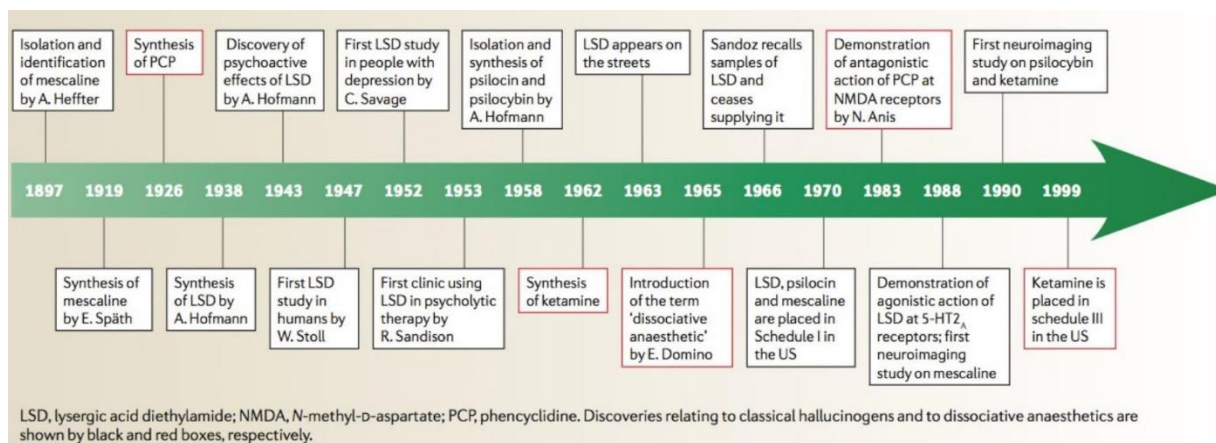


Figura 3 – Linha do tempo. Uma breve história das substâncias alucinogénias. Fonte: adaptado de Vollenweider & Kometer, 2010.

Panorama histórico

Os alucinogénios clássicos são usados por humanos há mais de 5000 anos, sendo o seu consumo no passado associado principalmente a contextos religiosos e rituais divinos. O interesse da comunidade científica nestas substâncias surgiu apenas no final do século XIX, aquando do isolamento da mescalina e posterior descrição dos seus efeitos primeira vez, por Arthur Heffter. Algum tempo depois - após a descoberta accidental dos efeitos psicoativos do LSD (sigla de *Lysergsäurediethylamid*, palavra alemã para a dietilamida do ácido lisérgico) em 1943 e após o isolamento e síntese da psilocibina em 1958 - da década de 50 até ao início dos anos 70 assistiu-se a um aumento exponencial do interesse na investigação das substâncias alucinogénias (Bogenschutz & Johnson, 2016).

Este capítulo da História da Medicina findou, mais cedo do que seria expectável, com a investigação no campo dos alucinogénios a estagnar devido a motivos mais sociopolíticos do que científicos, sendo a regulamentação da investigação feita através da implementação de restrições governamentais. Consta também que estas medidas foram influenciadas pelos meios de comunicação, que propagandearam e amplificaram a

perigosidade destas substâncias, de uma forma mais mediática do que médica. Efetivamente, estes e outros episódios marcaram a estagnação na investigação clínica nesta área, atrasando temporariamente o avanço da Ciência.

De qualquer maneira, apesar da literatura analisada não apontar nessa direção, não excluo a hipótese da investigação destes compostos ter sido abandonada devido a fatores científicos e válidos, tal como a existência de compostos com maior potencial terapêutico aparente

Descoberta dos alucinogénios

Em 1943, Albert Hofmann, um químico suíço empregado na farmacêutica Sandoz, descobriu acidentalmente ao examinar alcaloides do fungo de Ergot do centeio (rye ergot fungus) em busca de um agente vasoconstritor para reduzir as hemorragias durante a gravidez, o composto LSD-25. Aquando da investigação, uma pequena quantidade do agente entrou em contacto com sua pele e foi assim que Hofmann teve a sua primeira experiência com LSD, descrita pormenorizadamente no seu livro “*LSD, my problem child*” (Hofmann, 1980).

Em 1947, a empresa começou a comercializar o LSD, através do nome comercial *Delysid*, para duas indicações terapêuticas: como ferramenta para explorar a base biológica da psicose e como adjunto à psicoterapia (D.E. Nichols et al., 2017).

Depois do LSD, veio então a descoberta da psilocibina, que não pode ser melhor descrita do que neste excerto do próprio Hofmann (1980) extraído do livro “*LSD, my problem child*”:

“Late in 1956 a notice in the daily paper caught my interest. Among some Indians in southern Mexico, American researchers had discovered mushrooms that were eaten in religious ceremonies and that produced an inebriated condition accompanied by hallucinations. Since, outside of the mescaline cactus found also in Mexico, no other drug was known at the time that, like LSD, produced hallucinations, I would have liked to establish contact with these researchers (...) these mushrooms found their way into my

laboratory, without my assistance, at the beginning of the following year. (...) the active principle could be isolated, concentrated, and transformed into a chemically pure state by means of the newest separation methods. Two new substances, which I named psilocybin and psilocin, were thereby obtained in the form of colorless crystals. These results were published in March 1958 in the journal Experientia (...) (p. 57).

Ainda em 1958, após Albert Hofmann ter isolado a psilocibina e a psilocina como ingrediente ativo dos cogumelos mágicos, a substância também passou a ser produzida e comercializada pela Sandoz com o nome de *Indocybin*, com propósitos terapêuticos semelhantes ao LSD e com grande parte da investigação seguinte centrada na Europa e nos Estados Unidos (D. E. Nichols et al., 2017).

Contexto sociopolítico

A comunidade científica dos anos 1950 até ao início dos anos 70 respondeu à descoberta de Hofmann, produzindo mais de 1000 artigos e descrevendo o tratamento de cerca de 40.000 pacientes (Nutt, King, & D. E. Nichols, 2013).

As perturbações de adição e de uso de substâncias, principalmente a perturbação do uso do álcool, foram as mais estudadas em comparação com outras perturbações psiquiátricas. Alguns ensaios em populações com cancro terminal também decorreram nesta altura (D. E. Nichols et al., 2017).

Mais tarde, o uso dos alucinogénios, em particular do LSD, escapou do laboratório para a rua. Os efeitos psicológicos adversos (i.e., ansiedade, pânico, psicose) desencadeados pelo seu consumo não controlado, tornaram-se aparentes à medida que os alucinogénios começaram a ser uma substância recreativa vulgarizada, com consumo abusivo em cenários de festa.

Os alucinogénios acabaram por ser associados a movimentos políticos nos Estados Unidos, nomeadamente com o movimento rebelde de contracultura que marcou os anos 60.

Esta associação com o espírito de contestação e rebelião juvenil, assim como os relatos dos efeitos psicológicos adversos graves ampliados pela comunicação social, foram as principais forças motrizes que levaram ao agendamento de Convenções que iriam limitar o seu uso recreativo, com consequências também ao nível da regulamentação da investigação científica (D. E. Nichols et al., 2017).

Regulamentação

Vários autores interessados na investigação de substâncias alucinogénias sugerem que a regulamentação da investigação se baseou essencialmente numa resposta política e social. Consequentemente, foi limitada a acessibilidade destas substâncias para fins de investigação, sendo que a maior parte do financiamento para esta área foi cortado ou reduzido, com impacto em vários estudos (Baumeister, Barnes, Giaroli, & Tracy, 2014).

Ao que parece, as convenções das Nações Unidas sobre o controlo de drogas resultaram, inadvertidamente, numa restrição à investigação nesta área da Medicina.

Na maioria dos países o controlo legal das substâncias psicoativas deriva de três tratados da União Europeia: a Convenção Única das Nações Unidas sobre os Estupefacientes de 1961 ("United Nations. Single Convention on Narcotic Drugs.," 1961), a Convenção das Nações Unidas sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971 ("United Nations. Convention on Psychotropic Substances.," 1971) e a Convenção contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e Substâncias Psicotrópicas de 1988 ("United Nations. Convention Against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances.," 1988).

A Convenção de 1971 deixa claro que o uso de substâncias da categoria I (ou categoria A, vide a tabela 1 abaixo) , em que se insere a psilocibina, deve ser severamente restringida: segundo este tratado é necessário "proibir todo uso, exceto para fins científicos e médicos muito limitados, por pessoas devidamente autorizadas, em estabelecimentos médicos ou científicos que estejam diretamente sob o controlo dos seus governos ou especificamente aprovados por eles" (Nutt et al., 2013).

Substance	United Nations conventions	UK Misuse of Drugs Regulations	UK Misuse of Drugs Act	US Controlled Substances Act
Amphetamine	Schedule II (1971)	Schedule 2	Class B	Schedule II
Cannabis and cannabis resin	Schedules I and IV (1961)	Schedule 1	Class B	Schedule I
Cannabidiol	Not listed	Not listed	Not listed	Not listed
Cocaine	Schedule I (1961)	Schedule 2	Class A	Schedule II
2-bromo-LSD	Not listed	Schedule 1?	Class A? (uncertain)	Not listed
Heroin (also known as diamorphine)	Schedule I (1961)	Schedule 2	Class A	Schedule I
Ketamine	Not listed	Schedule 4	Class C	Schedule III
LSD (also known as lysergide)	Schedule I (1971)	Schedule 1	Class A	Schedule I
MDMA (also known as ecstasy)	Schedule I (1971)	Schedule 1	Class A	Schedule I
Methamphetamine	Schedule II (1971)	Schedule 2	Class A	Schedule II
Methoxetamine	Not listed	Schedule 1	Class B	Not listed
Psilocybin	Schedule I (1971)	Schedule 1	Class A	Schedule I
THC (also known as dronabinol)	Schedule II (1971)	Schedule 2	Class B	Schedule III
THCV	Not listed	Schedule 1	Class B	Not listed

The UK Misuse of Drugs Act (1971) categorizes drugs into three classes according to harms (A>B>C) and these determine the penalties for possession (7 > 5 > 3 years in prison, respectively) or supply (life > 14 > 14 years, respectively). In the United States, the situation is more complex, in that each drug has its own level of penalties applied. The United Nations conventions and the US Controlled Substances Act use roman numerals for the Schedules (that is, I, II, and so on), whereas the UK Misuse of Drugs Regulations use Arabic numerals (that is, 1, 2, and so on). LSD, lysergic acid diethylamide; MDMA, 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine; THC, Δ^9 -tetrahydrocannabinol; THCV, tetrahydrocannabivarin.

Tabela 1 – O estatuto de algumas substâncias na legislação internacional, no Reino Unido e nos Estados Unidos da América. Fonte: adaptado de Nutt et al., 2013.

Este debate, que discutindo o estatuto dos alucinogénios discute também o estatuto da psilocibina, ganha relevo não tanto em Portugal, mas principalmente nos Estados Unidos da América, onde decorrem a maioria dos ensaios clínicos relacionados (vide a tabela 2).

	Location	Status	Sample size	Timing
Obsessive-compulsive disorder ¹⁰	University of Arizona (Tucson, AZ, USA)	Complete	9	Results published in 2006
Cancer anxiety ¹¹	Harbor-UCLA Medical Center (Torrance, CA, USA)	Complete	12	Results published in 2011
Cancer anxiety (ClinicalTrials.gov, number NCT00465595)	Johns Hopkins University (Baltimore, MD, USA)	Complete	51	Results submitted for publication
Cancer anxiety (ClinicalTrials.gov, number NCT00957359)	New York University (New York, NY, USA)	Complete	31	Results submitted for publication
Alcohol dependence ¹²	University of New Mexico (Albuquerque, NM, USA)	Complete	10	Results published in 2015
Alcohol dependence (ClinicalTrials.gov, number NCT02061293)	New York University (New York, NY, USA)	Ongoing	180	Expected completion 2016
Tobacco cigarette addiction ¹³	Johns Hopkins University (Baltimore, MD, USA)	Complete	15	Results published in 2014
Cocaine use (ClinicalTrials.gov, number NCT02037126)	University of Alabama (Tuscaloosa, AL, USA)	Ongoing	40	Estimated completion May, 2017

Psilocybin=4-phosphorloxy-N,N-dimethyltryptamine.

Tabela 2 – Ensaio em fase 2 para tratamentos com psilocibina. Fonte: adaptado de Mithoefer, Grob, & Brewerton, 2016.

Vários autores defendem a ideia de que as substâncias alucinogénias foram inseridas na categoria mais restrita tendo em conta critérios erróneos, que não correspondem à fundamentação científica sobre a sua nocividade para o indivíduo ou para a saúde pública. De facto, atendendo aos critérios definidos pelas Convenções, uma substância é classificada como categoria I caso preencha três critérios (Nutt et al., 2013):

1. Primeiro: a substância tem um alto potencial de abuso.
 - » O que é dúbio no caso dos alucinogénios, pois a atual evidência científica sugere que não causam dependência;
2. Segundo critério: a substância não tem nenhum uso médico atualmente aceite nos Estados Unidos.
 - » O que constitui um argumento circular, pois uma vez que um fármaco é classificado como pertencente à categoria I é pouco provável que algum valor clínico seja descoberto, porque é extremamente difícil investigá-lo;
3. Terceiro critério: o uso da substância não é seguro sob supervisão médica.
 - » O que é um critério obsoleto, porque já foi demonstrado o contrário (Moreno, Wiegand, Taitano, & Delgado, 2006).

Tendo isto em conta, parece razoável aceitar que a regulamentação deveria ser revista, porque os critérios já não possuem validade. Uma medida racional desejável seria passar a psilocibina e as outras substâncias alucinogénias para uma categoria menos restritiva, tal como a II, onde já se encontram os opióides e os estimulantes, de modo a facilitar a sua investigação.

No entanto, exercer tal medida é mais complexo do que seria expectável, já que parece existir uma falha no sistema de regulamentação, pois não existe uma política acordada para mover substâncias para fora da categoria I, mesmo depois de confirmado o facto destas já não preencherem os critérios que justificaram a sua inicial inserção nesta categoria (Nutt et al., 2013).

2ª Parte – Potencial terapêutico da psilocibina na adição

Investigação na área dos alucinogénios

A adição foi um dos primeiros focos da investigação dos alucinogénios. Nos anos 50, investigadores em Saskatchewan (Canadá) liderados por Humphry Osmond e Abram Hoffer deram os primeiros passos nesta área, usando LSD e mescalina para tratar o alcoolismo (Chwelow, Blewett, Smith, & Hoffer 1959). Guiados pela observação que, após o primeiro episódio de delirium tremens, por definição de carácter altamente aversivo, os pacientes alcoólicos alcançavam uma relativa sobriedade, a hipótese proposta seria que as substâncias alucinogénias teriam capacidade de criar um delirium “seguro”. Recorrendo aos alucinogénios seria possível mimetizar o estado de delirium tremens, originado uma espécie de psicose, mas desta vez seria um estado fisiologicamente controlado e reversível, sem os riscos adjacentes ao delirium tremens consequente da abstinência alcoólica.

Apesar da referência às substâncias alucinogénias como psicomiméticos ter uma conotação essencialmente negativa, esta descoberta foi muito relevante: foi um ponto de viragem importante na Psiquiatria, o estudo da “model psychosis”, sendo reconhecida a associação entre estados de consciência alterados e processos químicos (Majic, Schmidt, & Gallinat, 2015). Foi também nesta época e contexto, especificamente em 1964 e na Clínica Universitária de Psiquiatria da Faculdade de Medicina de Lisboa, que Emílio

Salgueiro apresentou a sua Tese de Licenciatura intitulada “A psicose experimental pela psilocibina – estudo clínico-laboratorial em voluntários humanos”. Este estudo, orientado pelo Prof. Dr. Barahona Fernandes e pelo Dr. Fragoso Mendes, é um marco histórico na investigação de substâncias psicoativas em Portugal, sendo o único trabalho português de investigação clínico-laboratorial utilizando a psilocibina (Salgueiro, 1964).

Embora útil na compreensão dos fenómenos psicóticos, o mecanismo adjacente dos alucinogénios acabou por se revelar mais complexo do que o do delirium tremens, estando esta constatação na base do surgimento da palavra psicadélico, justificada pelo fenómeno “mind manifesting” observado aquando a sua administração. O nome “psicadélico”, derivado do grego, *psyche* (*psique*) + *deloun* (*revelar*) (Mosby's Medical Dictionary, 2009), foi então cunhado por Humphrey Osmond em 1957, salientando a capacidade destes compostos para manifestar “o que vai na mente” e que pode ser mais ou menos inconsciente (D. E. Nichols, 2016).

Mais tarde, também com o entendimento de que estes compostos não fornecem modelos realistas de psicose ou doença mental, surgiu o termo “alucinogénio”, um termo um tanto ou quanto pejorativo, que não é particularmente descritivo nem útil, pois é claramente muito restritivo, ignorando os restantes efeitos destas substâncias além das alucinações. Este termo restritivo é também inespecífico, já que outro tipo de moléculas psicoativas, incluindo os canabinóides, o ecstasy e outros agentes dissociativos, também adotaram em alguns contextos este nome. De qualquer maneira, as palavras “alucinogénio” ou “alucinógeno”, ambas traduções corretas da palavra “hallucinogen”, continuam a ser o nome preferido da comunidade científica para nomear estas substâncias (D. E. Nichols, 2016).

Recentemente, surgiu uma terceira palavra - “enteógeno”- cuja intenção aparente seria substituir os termos alucinógeno e psicadélico e afastar a conotação negativa que tinha sido impressa às substâncias em questão (Ruck, Bigwood, Staples, Ott, & Wasson, 1979). Enteógeno deriva das raízes gregas de *entheos* e corresponde à junção das palavras *en* (*dentro*) + *theos* (*deus*) + *genesthe* (*gerar*). A palavra enteogéno refere-se, portanto, a uma substância ou material que gera Deus ou o divino dentro de alguém. Embora o termo enteogéno esteja atualmente a receber ampla aceitação dentro do círculo de consumidores recreativos, este conceito não vingou na comunidade científica.

Mecanismos de ação

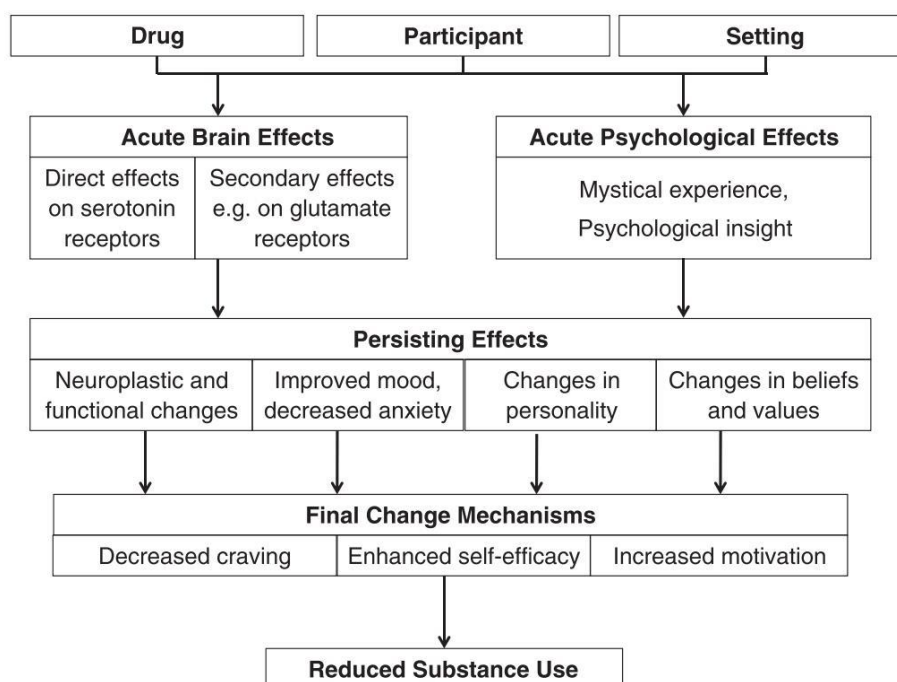


Figura 4 – Possíveis mecanismos de ação da terapia assistida por alucinogénios para o tratamento das dependências. Fonte: adaptado de Bogenschutz & Pommy, 2012.

O tratamento inclui necessariamente uma substância alucinogénica (neste caso a psilocibina), um participante (idealmente com um correto diagnóstico de perturbação de adição e de uso de substâncias) e o ambiente específico (*setting*).

A substância utilizada, a dose e o modo de administração são determinantes importantes da experiência e dos seus efeitos. Dada a variabilidade inerente à experiência induzida por alucinógenos, acredita-se que as características do paciente, bem como do ambiente circundante, são fatores influentes da experiência. O ambiente em questão é determinado em grande parte pela presença do terapeuta ou outros profissionais presentes e não apenas pelo espaço físico em si, podendo influenciar o sujeito de várias maneiras, consciente ou inconscientemente e despertando, p. ex. , uma sensação de bem-estar ou de inquietação, sendo que o paciente é indissociável do espaço em que está e é influenciado por este durante toda a experiência. Relativamente às características individuais do participante, incluem-se, entre outros, o estado de espírito e expectativas antes da administração do fármaco, assim como particularidades psicológicas e história pessoal.

Também existem fatores fisiológicos e genéticos que podem influenciar a forma como o participante responde ao tratamento.

Os efeitos agudos induzidos pelo tratamento assistido por alucinogénios têm uma dimensão fisiológica (o efeito direto da intervenção no cérebro) e uma dimensão psicológica (a experiência subjetiva relatada pelo indivíduo). Estes efeitos são medidos e descritos por diferentes metodologias, embora se refiram a um processo subjacente comum, não sendo possível separar os efeitos psicológicos da atividade cerebral.

Os efeitos cerebrais agudos incluem essencialmente efeitos diretos mediados por recetores de serotonina e efeitos secundários sobre os recetores de glutamato.

Os efeitos psicológicos agudos incluem experiências místicas e alterações a nível do *insight* do paciente, relacionando-se com a crítica da doença, ou seja, com a capacidade por parte do doente de autocrítica relativamente ao carácter patológico da doença e, neste caso em particular, adquire um carácter mais lato, pois equivale também a uma alteração na compreensão da natureza das coisas assim como uma perceção mais lúcida dos acontecimentos.

Os efeitos agudos podem levar a uma variedade de potenciais efeitos persistentes que são relevantes para eventuais alterações no comportamento aditivo. É sugerido que a administração de alucinógenos desencadeia uma melhoria persistente no humor e uma redução nos níveis de ansiedade, alterações nas crenças e valores e até nos traços de personalidade. Estas mudanças psicológicas estariam necessariamente associadas a efeitos cerebrais persistentes (alterações neuroplásticas e alterações funcionais), embora atualmente não existam dados concretos sobre alterações persistentes na estrutura ou função do cérebro em seres humanos submetidos ao tratamento facilitado por alucinógenos. No modelo proposto, a redução do consumo da substância aditiva resulta em última escala dos seguintes mecanismos: diminuição do *craving* (desejo intenso ou impulso para consumir determinada substância), aumento da autoeficácia (na capacidade de realizar uma tarefa específica, no sentido da cessação do consumo) e aumento da motivação (reconhecimento do problema, desejo de mudar e compromisso com a mudança). Estes mecanismos particulares foram selecionados porque o seu papel no tratamento das dependências está bem estabelecido e é plausível que qualquer um deles possa resultar nas alterações persistentes que são hipotetizadas. No entanto, é relevante referir, que os efeitos específicos e diretos do tratamento assistido por alucinogénios no

craving, na autoeficácia e na motivação em pacientes com dependências ainda não foram estudados.

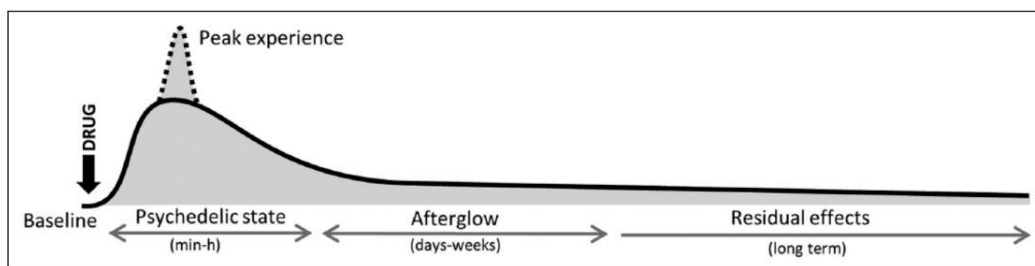


Figura 5 – Curso de tempo das experiências subjetivas induzidas por alucinógenos. Fonte: adaptado de Majic et al., 2015.

Como é observável na figura 5, os efeitos psicotrópicos das substâncias alucinogênicas desdobram-se ao longo de uma escala de tempo de várias horas e a sua duração é dependente da substância e da dosagem. A maioria das abordagens terapêuticas utiliza esta janela de tempo para as intervenções psicoterapêuticas. Nalgumas ocasiões, as experiências subjetivas incluem a chamada *peak experience* (indicada pela linha tracejada), que é caracterizada por estados intensos, incluindo experiências místicas. Uma persistente sensação de humor elevado e energético é denominada *afterglow* e pode persistir por vários dias ou mesmo semanas. Os efeitos residuais a longo prazo incluem alterações na mentalidade terapeuticamente relevantes, bem como alterações nos traços de personalidade (Majic et al., 2015).

Nocividade

Uma característica comum a todos os fármacos que são capazes de produzir dependência ou síndromes de abstinência é a sua capacidade de aumentar substancialmente os níveis do neurotransmissor dopamina na via mesolímbica. Tal fenómeno pode acontecer por mecanismos diretos, aumentando a quantidade de dopamina existente na fenda sináptica - quer através da inibição da sua reabsorção, quer através da estimulação da sua libertação pré-sináptica. Exemplos de substâncias que atuam desta maneira são: a cocaína e as anfetaminas. O aumento de dopamina pode

ocorrer também por mecanismos indiretos, sendo estes gabaérgicos, colinérgicos ou glutamatérgicos, que irão influenciar também a libertação de dopamina, contribuindo para um aumento desta na fenda sináptica. Substâncias exemplificativas são: o álcool, os sedativos, os opióides, o cannabis e a nicotina (Baler & Volkow, 2006).

Em contraste com outras substâncias passíveis de abuso, os alucinogénios, nomeadamente a psilocibina, não são capazes de produzir efeitos de reforço suficientes para causar síndromes de dependência (Diana, 2011). Estudos, realizados em modelos animais, que recorreram à autoadministração sugerem que estes não possuem propriedades farmacológicas suficientes para iniciar ou manter qualquer dependência (D. E. Nichols, 2004).

Outra evidência que parece confirmar este facto é que, tanto a psilocibina como a psilocina, carecem de afinidade para os recetores ou transportadores de dopamina, restringindo a sua ação a nível dos serotoninérgicos (Bogenschutz & Johnson, 2016).

Apesar de já existir algum consenso científico, fundamentado biológica e empiricamente, de que estas substâncias não causam adição, o consumo de psilocibina desencadeia tolerância, que é um dos componentes presentes no desenvolvimento de dependência. Por essa razão, é importante ter em conta que, embora não existam estudos definitivos em humanos que aleguem ou neguem que a psilocibina leva à dependência física e psíquica e síndrome de abstinência, a presença de tolerância descrita nos relatos de caso torna difícil descartar completamente a possibilidade da psilocibina ter algum potencial aditivo (Ross, 2012).

Ensaaios clínicos

Abaixo, em forma de tabela, são apresentados dados sobre os ensaios clínicos já concluídos e sobre os que ainda estão a decorrer no âmbito da investigação das aplicações terapêuticas da psilocibina no tratamento das perturbações de adição e de uso de substâncias.

No caso do tratamento da dependência alcoólica com a psilocibina, o grupo pioneiro é liderado por Bogenschutz e o estudo-piloto foi concluído em 2015. De momento, a equipa debruça-se sobre um novo estudo, cujo objetivo primário é igualmente

o tratamento da mesma condição e que pretende confirmar e clarificar os resultados do anterior.

No âmbito do tratamento da dependência tabágica com a psilocibina, o grupo pioneiro é comandado por Johnson e o estudo inédito neste ramo foi finalizado em 2014. O mesmo grupo tem agora em mãos um novo ensaio clínico, cuja estimativa de conclusão é em 2018, que pretende confirmar os resultados do primeiro. Quanto ao ensaio relacionado com o tratamento da dependência de cocaína, este é também o primeiro estudo sobre o tratamento desta condição através desta intervenção e tem fim previsto 2019.

Data	Autores	Fase	Perturbação	Amostra	Descrição do ensaio	Intervenção
2015	Bogenschutz et al.	Fase 2*	Dependência alcóolica	10	Ensaio clínico não controlado aberto	Psilocibina, Terapia motivacional
2019 (estimativa)	Bogenschutz et al.	Fase 2*	Dependência alcóolica	180	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego	Psilocibina, Difenidramina (anti-histamínico), Terapia motivacional
2014	Johnson et al.	Fase 2*	Dependência tabágica	15	Ensaio clínico não controlado aberto	Psilocibina, Terapia cognitivo-comportamental
2018 (estimativa)	Johnson et al.	Fase 2*	Dependência tabágica	80	Ensaio clínico controlado randomizado aberto	Psilocibina, Terapia de substituição de nicotina, Terapia cognitivo-comportamental
2019 (estimativa)	Hendricks et al.	Fase 2*	Dependência de cocaína	40	Ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego	Psilocibina, Difenidramina (anti-histamínico)

Tabela 3 – Ensaios clínicos com psilocibina para o tratamento de perturbações de adição e de uso de substâncias. Fonte: adaptado de Clinicaltrials.gov, 2017

*Ensaio Clínico de Fase II: Ensaios Clínicos que têm por objetivo avaliar a eficácia terapêutica de um novo medicamento em doentes com a doença em estudo, avaliando simultaneamente a sua segurança e permitindo selecionar o regime terapêutico (a dose e a frequência de administração do novo medicamento) para os ensaios de Fase III.

Apesar destes cinco ensaios serem acerca do tratamento de diferentes perturbações de adição e de uso de substâncias, considera-se, como referido anteriormente, que a psilocibina tem propriedades anti-aditivas transversais a qualquer um dos tipos de adição, possuindo capacidade de diminuir o consumo das substâncias abusadas. Tal possibilidade é justificada por mecanismos biológicos e psíquicos, cujas aplicações terapêuticas podem ter potencial teórico para o tratamento de qualquer dependência. Seguidamente irá ser feita uma análise descritiva e interpretativa dos dois estudos-piloto finalizados.

Período de seguimento	Resultados	Processo de administração
Semanas 2 a 15 e período de seguimento de 6 meses	80% de abstinência no período de seguimento de 6 meses	Sessão 1: 0.29 mg/kg, 5 semanas após TPS Sessão 2: 0.43 mg/kg, 7 semanas após TPS Sessão 3: 0.43 mg/kg, 13 semanas após TPS

(TPS: Tratamento psicossocial)

Tabela 4 – Informação sistematizada relativa ao estudo de Johnson et al., 2014. Fonte: adaptado de Veen et al., 2017.

Este estudo *open-label* avaliou os efeitos de doses moderadas (20 mg/70 kg) e altas (30 mg/70 kg) de psilocibina em 15 pessoas (dez homens e cinco mulheres com idade média de 51 anos), dependentes do tabaco - cuja substância responsável pela adição é a nicotina. O diagnóstico de dependência de nicotina não foi feito segundo o DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). No entanto, tendo em conta os critérios de seleção seguintemente enumerados, é possível considerar que o diagnóstico de dependência de tabaco/nicotina nos participantes incluídos no estudo, seria provável por ser equiparável. Os participantes tinham uma média de seis tentativas anteriores falhadas de cessação tabágica e fumaram uma média de 19 cigarros por dia durante uma média de 31 anos. Os voluntários participaram num tratamento de 15 semanas de terapia cognitivo-comportamental com foco na cessação tabágica e com a administração de psilocibina a ocorrer nas semanas 5, 7 e 13.

Os resultados demonstraram que 80% (12/15) dos participantes deixaram de fumar (confirmado biologicamente) após um período de acompanhamento de 6 meses,

excedendo substancialmente as taxas de sucesso de outras terapias comportamentais e/ou farmacológicas.

No *follow-up* do mesmo estudo (Johnson, Garcia-Romeu, & Griffiths, 2017), os participantes foram questionados acerca das razões que motivaram a cessação tabágica. As razões mais comumente enumeradas foram: a mudança de perspectiva, com sobreposição dos benefícios a longo prazo aos desejos imediatos (73%); fortalecimento da crença dos participantes na sua capacidade de parar de fumar (73%); e alteração de prioridades/valores, de tal forma que as razões para fumar deixaram de se sobrepor às razões para deixar de fumar (68%).

Aos 12 meses de seguimento, 10 participantes (67%) ainda se apresentavam abstinentes. No seguimento a longo prazo (> 16 meses), nove participantes revelaram-se abstinentes.

Além das taxas promissoras de abstinência, 13 participantes (quando questionados no seguimento de 12 meses) classificaram as suas experiências com a psilocibina entre as cinco experiências pessoal e espiritualmente mais significativas das suas vidas.

O estudo-piloto acrescenta bastante a este crescente corpo de literatura e é digno de nota por uma série de razões. Este ensaio clínico marca o renascer do interesse nos alucinogénios clássicos para a terapia dos comportamentos aditivos desde há 4 décadas e é o primeiro estudo, desde sempre, a focar-se na utilização de alucinogénios clássicos para comportamentos aditivos tabágicos.

Devido a fatores relacionados com a qualidade do estudo, como o tamanho da amostra e ausência de grupo de controlo, não é possível retirar conclusões definitivas. Ainda assim, os resultados não deixam de ser impressionantes, pois a taxa de abstinência de 80% observada aos 6 meses de seguimento é inédita. Mesmo as mais intensas intervenções contemporâneas de cessação tabágica não conseguem alcançar taxas de abstinência superiores a 59% em intervalos de seguimento semelhantes (Hall et al., 2009).

Este resultado é ainda mais impressionante considerando que Johnson et al. (2014) não administraram farmacoterapias aprovadas para o tabagismo (bupropiona ou vareniclina), que são recomendadas como tratamentos de primeira linha para a dependência de tabaco (Fiore et al., 2008).

Importa salientar que estas farmacoterapias de primeira linha requerem o uso diário por várias semanas e estão associadas a vários efeitos adversos, demonstrando por estas razões baixas taxas de adesão (Balmford, Borland, Hammond, & Cummings, 2011).

Os resultados de Johnson et al. (2014) sugerem que o tratamento da dependência de nicotina com um alucinogénio clássico como a psilocibina, necessita apenas de três ou menos administrações, cujos efeitos agudos e adversos são limitados no tempo, o que poderia ser uma abordagem alternativa comparativamente mais sustentável (Hendricks, 2014).

Também em comparação com outros estudos, desta vez não-farmacoterapêuticos, os resultados da administração de psilocibina continuam relevantes. Um estudo clínico randomizado revelou que a terapia cognitivo-comportamental isolada possui uma taxa de abstinência de apenas 17,2% no seguimento de 6 meses (Sykes & Marks, 2001). O estudo de Johnson, através da combinação de terapia cognitivo-comportamental e administração de psilocibina apresentou resultados francamente melhores. No entanto, é importante reparar que este estudo de Johnson et al. forneceu níveis mais elevados de apoio psicossocial do que o que é considerado típico no tratamento da cessação tabágica.

Outra questão que se levanta é relativa à homogeneidade racial e altos níveis educacionais da amostra estudada, o que pode ter influenciado os resultados. O viés de autosseleção dos participantes pode ter desempenhado um papel nas taxas de sucesso observadas, uma vez que o estudo apenas incluiu indivíduos motivados para deixar de fumar e dispostos a submeterem-se a um tratamento a longo prazo experimental e intensivo, sem compensação monetária. Estudos futuros beneficiariam com amostras populacionais mais diversas (Johnson et al., 2017).

Embora os resultados pareçam promissores devem ser interpretados com cautela: não pode ser extraída nenhuma conclusão definitiva sobre a relação causal deste tratamento com a cessação tabágica per se - apenas sobre a correlação, segurança e perfil de viabilidade deste tratamento.

Estudos adicionais e cuidadosamente controlados com amostras maiores e mais diversas são necessários. Para este fim, os mesmos autores estão atualmente a realizar um estudo open-label randomizado cuja conclusão está prevista para 2018. Este estudo está a avaliar a taxa de cessação tabágica em indivíduos que recebem uma dose única elevada (30 mg/70 kg) de psilocibina versus um grupo padrão que faz terapia de substituição de

nicotina (i.e., patch, de 8 a 10 semanas), com ambos os grupos a participar no mesmo programa de terapia cognitivo-comportamental para cessação tabágica (Johnson et al., 2017).

Finda a análise deste estudo-piloto e no seguimento da exposição dos ensaios clínicos, vai ser agora então interpretado o outro estudo pioneiro, relativo à dependência alcoólica.

Período de seguimento	Resultados	Processo de administração
Semanas 4, 8, 12, 24, e 36	Redução significativa na percentagem de dias com consumo de álcool e com consumo excessivo de álcool	Sessão 1: 0.3 mg/kg, 4 semanas após TPS Sessão 2: 0.4 mg/kg, 8 semanas após TPS

(TPS: Tratamento psicossocial)

Tabela 5 – Informação sistematizada relativa ao estudo de Bogenschutz et al., 2015. Fonte: adaptado de Veen et al., 2017.

Dez voluntários com o diagnóstico de dependência de álcool segundo o DSM-IV receberam por via oral psilocibina nas doses de 0,3 mg/kg ou 0,4 mg/kg durante uma ou duas sessões supervisionadas, com 4 semanas de intervalo. A psilocibina foi administrada no contexto de um programa de terapia com 12 semanas de duração, que incluiu terapia motivacional (7 sessões) e outras sessões de terapia dedicadas à preparação para as sessões em que a psilocibina viria a ser administrada.

Quanto aos resultados, o consumo de bebidas alcoólicas não diminuiu significativamente nas primeiras 4 semanas de tratamento (enquanto os participantes ainda não tinham recebido psilocibina), mas diminuiu significativamente após a administração de psilocibina. Os resultados positivos mantiveram-se em grande parte durante 36 semanas de seguimento. A intensidade dos efeitos autorrelatados durante a primeira sessão de psilocibina na semana 4 apresentou uma forte correlação com a diminuição no consumo de bebidas alcoólicas durante as semanas 5 a 8 ($0,76 < r < 0,89$) e também com a diminuição no *craving* durante a semana 5 (Bogenschutz & Johnson, 2016).

Várias linhas de evidência sugerem que os alucinógenos clássicos (agonistas 5-HT_{2A}) têm efeitos clinicamente relevantes na dependência de álcool e drogas. Embora estudos recentes tenham investigado os efeitos da psilocibina em várias populações, antes deste ensaio não existem outros estudos sobre a eficácia da psilocibina para a dependência de álcool, sendo este estudo um ensaio clínico inédito (Bogenschutz et al., 2015).

Foram observadas fortes correlações entre as medidas de intensidade dos efeitos agudos da psilocibina e os resultados clínicos. Apesar da diminuição do consumo estar essencialmente correlacionada com a qualidade mística da experiência aquando da administração da psilocibina, existe também uma associação com outros efeitos.

Outros estudos recentes em voluntários saudáveis demonstraram que a dimensão mística autorrelatada da experiência com a psilocibina é descrita através de sentimentos de unidade, sacralidade, transcendência do tempo e do espaço, sentimentos positivos profundos e inefabilidade (Johnson, Richards, & Griffiths, 2008). Seria interessante explorar tais conclusões mais aprofundadamente. Além disso, serão necessários mais estudos para determinar se existem características particulares da experiência aguda com a psilocibina que são preditivos do benefício terapêutico na perturbação do uso do álcool.

Embora demonstrando claramente a viabilidade, este estudo tem grandes limitações, incluindo o tamanho diminuído da amostra, a ausência de grupo de controlo, de dupla ocultação e de verificação biológica do consumo de álcool. Devido a estas limitações, não é possível separar inequivocamente os efeitos do tratamento psicossocial, das expectativas dos participantes e dos efeitos específicos da psilocibina.

Outra questão relevante neste ensaio é o viés de autosseleção dos participantes, que incluiu apenas indivíduos motivados para deixar de beber e dispostos a submeterem-se a um tratamento a longo prazo experimental e intensivo sem compensação monetária, o que pode impedir que pessoas mais desfavorecidas monetariamente participem. Estudos futuros beneficiariam com amostras populacionais mais diversas.

Após constatação destes resultados iniciais promissores e das limitações do estudo, está agora em curso um ensaio duplo-cego dos mesmos autores a finalizar em 2019.

Psilocibina, uma aposta realista?

Argumentos contra

Efeitos imprevisíveis Os efeitos, tanto os terapêuticos como os adversos, são dependentes do indivíduo, sessão, contexto, expectativas, ambiente, etc (Bogenschutz, 2013).

Efeitos adversos Tal como os efeitos desejáveis aumentam com a dose, os efeitos adversos também são dose-dependentes. Entre os efeitos adversos agudos mais relatados consta a ansiedade severa e paranoia transiente, que são mais frequentes em doses de 30mg/70kg do que em doses menores de 20mg/70kg (Garcia-Romeu, Griffiths, & Johnson, 2014).
Quanto a efeitos adversos crónicos, existem dois descritos: a psicose persistente e a perturbação perceptiva persistente por alucinógenos. A ocorrência de ambos é rara e imprevisível.

Contraindicações Em particular em pacientes com história pessoal ou familiar de episódios psicóticos (alucinogénios clássicos podem precipitar psicoses) ou outras perturbações psiquiátricas, mas também em pacientes consumidores habituais, presentemente ou no passado, de alucinogénios (pode influenciar a resposta à administração, sendo esta menos pronunciada) (Bogenschutz, 2013).

Custos Associados a muitas horas de psicoterapia, o tratamento com psilocibina foi acompanhado em todos os ensaios por apoio psicoterapêutico e social, exceto no caso do ensaio que está a decorrer para a dependência de cocaína (Sessa & Johnson, 2015).

Falta de interesse comercial Comercialmente, o potencial económico desta substância pode ser considerado precário pela indústria farmacêutica (Bogenschutz, 2017): em primeiro lugar, a psilocibina e a psilocina, ocorrem naturalmente na natureza; em segundo lugar, os modelos de tratamento atualmente em investigação envolvem a administração de não mais do que algumas doses do fármaco e não um consumo regular; em terceiro lugar, mas não menos relevante, devido às significativas implicações de custos e dos obstáculos

regulamentares. A título de exemplo, obter uma licença *Schedule I* (para utilizar psilocibina em ensaios) no Reino Unido leva cerca de um ano e custa cerca de £ 5.000 (ca. de 5900 €), com £ 3.000 (ca. de 3500 €) para a licença e £ 2.000 (ca. de 2400 €) para os outros requisitos, tais como a segurança (Nutt, 2015).

Aumento do uso recreativo

A medicalização dos alucinógenos clássicos pode levar ao aumento do seu uso ilícito, conseqüente à possibilidade de uma errada interpretação dos resultados por parte da população. Esta é uma possibilidade real e é importante deixar claro que os resultados da investigação sobre a segurança e a eficácia não se estendem, de modo a algum, para além das condições altamente controladas em que os medicamentos estão a ser utilizados nos protocolos clínicos (Bogenschutz, 2017).

Risco de desvio de material clínico

Tal presságio parece improvável de ocorrer. O desvio de material clínico por parte dos participantes para uso ilícito não seria fácil com os modelos de tratamento atuais, pois os fármacos são sempre administrados no momento das sessões e a administração é supervisionada (Bogenschutz, 2017).

Ceticismo

Os alucinógenos clássicos são considerados por muitos como drogas perigosas passíveis de abuso. Embora essas drogas tenham riscos significativos quando são mal utilizadas, é importante contextualizar esses riscos, porque está provado que os danos associados ao uso ilícito de alucinógenos clássicos são modestos em relação aos da maioria das outras substâncias ilícitas (Carhart-Harris et al., 2016).

Parece difícil aceitar a ideia de que experiências induzidas por substâncias consideradas ilícitas podem ser um mediador de mudança. De facto, não é surpreendente que um modelo de tratamento que dependa da indução de experiências incomuns, não racionais e inefáveis seja saudado com ceticismo. No entanto, é oportuno lembrar que essas experiências não são epistemologicamente diferentes de outras experiências (como sentir-se deprimido ou ansioso), que são também experimentadas subjetivamente e medidas indiretamente através de autorrelato. É importante referir que estas experiências subjetivas estão correlacionadas com mudanças mensuráveis na atividade

cerebral. Seria interessante demonstrar a capacidade dessas experiências em causar persistentes mudanças terapêuticas no cérebro e comportamento, analogamente às mudanças prejudiciais que podem ser produzidas por experiências traumáticas. De qualquer maneira, a eficácia de um tratamento pode ser avaliada independentemente de quaisquer suposições sobre os mecanismos subjacentes dos efeitos terapêuticos (Bogenschutz, 2017).

Argumentos a favor

Segurança

Vários estudos recentes já confirmaram o perfil relativamente seguro da psilocibina (Bogenschutz, 2013). Também já foram criadas *guidelines*, que analisam os riscos da administração de alucinogénios e respectivas salvaguardas para minimizar estes riscos (Johnson et al., 2008). Ademais, os dados relativos à toxicidade da substância relatam baixa toxicidade (Nichols, 2004; Passie, Seifert, Schneider, & Emrich, 2002).

Tratamento a curto prazo

Em contraste com os antipsicóticos ou os antidepressivos, o tratamento com agentes alucinogénios é mais curto e estes não devem ser ingeridos regularmente, apenas uma ou poucas vezes, o que pode ter um impacto positivo na aderência ao tratamento e diminuir os custos económicos (Majic et al., 2015).

Efeitos terapêuticos a médio e longo prazo

Os efeitos positivos foram observados muito para além do curso de tempo dos efeitos agudos da psilocibina, o que são resultados atípicos para um tratamento farmacoterapêutico, cujos efeitos não se prolongam geralmente tanto no tempo.

Flexibilidade do processo terapêutico Existem várias correntes de psicoterapia para as dependências que parecem ser adaptáveis no contexto do tratamento assistido por alucinógenos: abordagens como a terapia motivacional ou terapia cognitivo-comportamental já demonstraram eficácia, sendo que outras formas de apoio psicossocial também podem demonstrar-se válidas (Bogenschutz, 2013).

Efeitos adversos limitados no tempo Os efeitos adversos relatados em estudos associados à psilocibina consistiram em aumentos agudos moderados na pressão sanguínea, na frequência cardíaca e em efeitos subjetivos disfóricos (p. ex., ansiedade, medo <7 horas) e dores de cabeça (<24 horas). Estes efeitos adversos, limitados no tempo, contrastam com os eventuais efeitos adversos mais persistentes (p. ex., náuseas, insônia) associados aos medicamentos aprovados para cessação tabágica, que requerem administração diária (p. ex., bupropiona, vareniclina). Além de temporalmente limitados, os efeitos adversos agudos podem ser minimizados no momento, já que durante o tratamento a administração é feita sempre em ambiente controlado e o pessoal médico pode responder prontamente com o apoio e tratamento adequados (Johnson et al., 2014).

Substância não suscetível de abuso Os alucinógenos não são tipicamente considerados drogas passíveis de causar dependência, na medida em que não estão associados a comportamentos compulsivos nem a síndrome de abstinência ("National Institute on Drug Abuse," 2001), consistentemente com a observação de que eles já foram autoadministrados em animais, sem desenvolvimento de dependência (Fantegrossi, Woods, & Winger, 2004).

Comparativamente ao LSD A literatura existente sobre as aplicações terapêuticas do LSD no campo da adição é mais extensa do que a sobre a psilocibina, principalmente no que toca ao alcoolismo. Por outro lado, a duração da ação da psilocibina, até cerca de 6h, contrasta com a do LSD, que vai de 8 a 12h, o que torna o tratamento com LSD menos custo-efetivo (D. E. Nichols, 2016).

Conclusão

A aplicação terapêutica da psilocibina na adição pode, após consideração dos prós e contras, ser uma aposta realista, tendo em conta:

- O seu passado, que inclui o panorama histórico e sociopolítico, nomeadamente a sua utilização milenar em rituais religiosos e divinos e as restrições impostas por instituições alheias ao meio científico;
- O seu presente, demonstrado nos resultados promissores dos dois estudos-piloto discutidos nesta revisão, designadamente no que toca à obtenção de taxas de cessação tabágica e alcoólica superiores às dos tratamentos convencionais;
- E o seu futuro, representado pelos ensaios clínicos que estão a decorrer e cuja conclusão está prevista para os próximos anos.

Apesar dos estudos discutidos correlacionarem a psilocibina a uma redução no consumo de substâncias aditivas, ficam por esclarecer os mecanismos neuronais subjacentes, que até ao momento se baseiam, grandemente, em especulações.

Na eventualidade dos resultados dos próximos estudos publicados reforçarem a evidência de que a terapia assistida por alucinogénios pode ter um papel no tratamento da adição, seria desejável um maior investimento intelectual e monetário na investigação destes compostos com especial enfoque na realização de ensaios clínicos com maior qualidade: randomizados, placebo-controlados e duplo-cegos.

Para finalizar, é importante ressaltar que a maioria dos artigos consultados para a realização desta revisão são da autoria de apologistas e defensores dos potenciais clínicos das substâncias alucinogénias, portanto é provável que o tom deste trabalho não seja dotado de uma completa imparcialidade e que tanto o ponto de vista apresentado como as conclusões extraídas se façam acompanhar de algum viés literário.

Referências bibliográficas

- Baler, R. D., & Volkow, N. D. (2006). Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends in molecular medicine*, 12(12), 559–566.
- Balmford, J., Borland, R., Hammond, D., & Cummings, K. M. (2011). Adherence to and reasons for premature discontinuation from stop-smoking medications: data from the ITC Four-Country Survey. *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 13(2),
- Baumeister, D., Barnes, G., Giaroli, G., & Tracy, D. (2014). Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 4(4), 156–169.
- Bogenschutz, M. P. (2013). Studying the effects of classic hallucinogens in the treatment of alcoholism: rationale, methodology, and current research with psilocybin. *Current drug abuse reviews*, 6(1), 17–29.
- Bogenschutz, M. P. (2017). It's time to take psilocybin seriously as a possible treatment for substance use disorders. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 43(1), 4–6.
- Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C. R., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 289–299.
- Bogenschutz, M. P., & Johnson, M. W. (2016). Classic hallucinogens in the treatment of addictions. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 64, 250–258.
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., . . . Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The lancet. Psychiatry*, 3(7), 619–627.
- Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., . . . Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6).
- Chwelos, N., Blewett, D. B., Smith, C. M., Hoffer, A. (1959). Use of d-lysergic acid diethylamide in the treatment of alcoholism. *Quarterly journal of studies on alcohol*, 20, 577–590.
- Diana, M. (2011). The dopamine hypothesis of drug addiction and its potential therapeutic value. *Frontiers in psychiatry*, 2, 64.
- Fantegrossi, W. E., Woods, J. H., & Winger, G. (2004). Transient reinforcing effects of phenylisopropylamine and indolealkylamine hallucinogens in rhesus monkeys. *Behavioural pharmacology*, 15(2), 149–157.
- Fiore, M., Jaén, C., Baker T., T., Bailey, W., Bennett, G., Benowitz, N., . . . Williams, C. (2008). A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *American journal of preventive medicine*, 35(2), 158–176.
- Garcia-Romeu, A., Griffiths, R. R., & Johnson, M. W. (2014). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Current drug abuse reviews*, 7(3), 157–164.
- Grieshaber, A. F., Moore, K. A., & Levine, B. (2001). The detection of psilocin in human urine. *Journal of forensic sciences*, 46(3), 627–630.

- Hall, S. M., Humfleet, G. L., Munoz, R. F., Reus, V. I., Robbins, J. A., & Prochaska, J. J. (2009). Extended treatment of older cigarette smokers. *Addiction (Abingdon, England)*, *104*(6), 1043–1052.
- Hendricks, P. S. (2014). Back to the future: a return to psychedelic treatment models for addiction. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *28*(11), 981–982.
- Hofmann, A. (1980). *LSD, my problem child*. New York: McGraw-Hill.
- Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *22*(6), 603–620.
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P., & Griffiths, R. R. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *28*(11), 983–992.
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American journal of drug and alcohol abuse*, *43*(1), 55–60.
- Kyzar, E. J., & Kalueff, A. V. (2016). Exploring Hallucinogen Pharmacology and Psychedelic Medicine with Zebrafish Models. *Zebrafish*, *13*(5), 379–390.
- Majic, T., Schmidt, T. T., & Gallinat, J. (2015). Peak experiences and the afterglow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *29*(3), 241–253.
- Mithoefer, M. C., Grob, C. S., & Brewerton, T. D. (2016). Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *The lancet. Psychiatry*, *3*(5), 481–488.
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *67*(11), 1735–1740.
- Morgan, C., McAndrew, A., Stevens, T., Nutt, D., & Lawn, W. (2017). Tripping up addiction: The use of psychedelic drugs in the treatment of problematic drug and alcohol use. *CURRENT OPINION IN BEHAVIORAL SCIENCES*, *13*, 71–76. Retrieved from http://ac.els-cdn.com/S2352154616302340/1-s2.0-S2352154616302340-main.pdf?_tid=cd09dd20-154b-11e7-b915-00000aacb362&acdnat=1490880276_ab50be0a8582cd66196d27ffb8c1e7ad
- Mosby's Medical Dictionary. (2009). Psychedelic: Psychedelic. Retrieved from <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Psychedelic>
- National Institute on Drug Abuse. (2001). Hallucinogens and dissociative drugs.: NIH Publication No 01-4209.
- Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & therapeutics*, *101*(2), 131–181.
- Nichols, D. E., Johnson, M. W., & Nichols, C. D. (2017). Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clinical pharmacology and therapeutics*, *101*(2), 209–219.
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological reviews*, *68*(2), 264–355.
- Nutt, D. (2015). Illegal Drugs Laws: Clearing a 50-Year-Old Obstacle to Research. *PLOS BIOLOGY*, *13*(1).
- Nutt, D. J., King, L. A., & Nichols, D. E. (2013). Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature reviews. Neuroscience*, *14*(8), 577–585.
- Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., & Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction biology*, *7*(4), 357–364.
- Rockefeller A. (2016). Psilocybe cubensis (Earle) Singer (259321). Retrieved from http://mushroomobserver.org/image/show_image/681925?obs=259321&q=4gF1

- Ross, S. (2012). Serotonergic hallucinogens and emerging targets for addiction pharmacotherapies. *The Psychiatric clinics of North America*, 35(2), 357–374.
- Ruck, C. A., Bigwood, J., Staples, D., Ott, J., & Wasson, R. G. (1979). Entheogens. *Journal of psychedelic drugs*, 11(1-2), 145–146.
- Salgueiro, E. E. G. (1964). *A Psicose Experimental pela Psilocibina - Estudo Clínico-Laboratorial em Voluntários Humanos*. Clínica Universitária de Psiquiatria da Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa.
- Sessa, B., & Johnson, M. W. (2015). Can psychedelic compounds play a part in drug dependence therapy? *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 206(1), 1–3.
- Sykes, C. M., & Marks, D. F. (2001). Effectiveness of a cognitive behaviour therapy self-help programme for smokers in London, UK. *Health promotion international*, 16(3), 255–260.
- United Nations. Convention Against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances. (1988). Retrieved from http://www.unodc.org/pdf/convention_1988_en.pdf
- United Nations. Convention on Psychotropic Substances. (1971). Retrieved from http://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf
- United Nations. Single Convention on Narcotic Drugs. (1961). Retrieved from http://www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf
- Veen, B. T. H. de, Schellekens, A. F. A., Verheij, M. M. M., & Homberg, J. R. (2017). Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert review of neurotherapeutics*, 17(2), 203–212.
- Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(9), 642–651.
- Vollenweider, F. X., Vollenweider-Scherpenhuyzen, M. F., Babler, A., Vogel, H., & Hell, D. (1998). Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*, 9(17), 3897–3902.