

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Potencial Terapêutico da Psilocibina

Sofia Fonseca Gonçalves Martinho

Monografia orientada pela Professora Doutora Noélia Duarte, Professora Auxiliar e coorientada pela Doutora Andreia Bento da Silva, Técnica Superior.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Potencial Terapêutico da Psilocibina

Sofia Fonseca Gonçalves Martinho

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Noélia Duarte, Professora
Auxiliar e coorientada pela Doutora Andreia Bento da Silva, Técnica Superior.

2024

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, por se ter tornado como uma segunda casa ao longo destes cinco anos de Mestrado Integrado, por todas as oportunidades oferecidas, por todos os conhecimentos e valores transmitidos.

Neste sentido, gostava de fazer um especial agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Noélia Duarte, e à minha coorientadora Doutora Andreia Silva por toda a orientação, disponibilidade, acompanhamento e por toda a paciência e auxílio fundamental para apresentar um melhor trabalho ao longo destes seis meses.

Sem nunca esquecer, agradecer também aos meus pais e irmão por acreditarem em mim, pela compreensão e incentivo. Em especial, ao meu pai, Fernando Martinho, por ter sido um pilar, uma inspiração e uma ajuda inacreditável.

Por fim, agradecer ao Diogo e aos meus amigos, de Tomar e os que a Faculdade de Farmácia me trouxe, por toda a força e apoio incondicional que me deram, por todos os momentos partilhados e por celebrarem as minhas vitórias como se fossem as deles.

A todos vocês, um grande obrigada.

Resumo

As substâncias psicadélicas, também conhecidas como alucinogénicas, são substâncias psicoativas que têm a capacidade de provocar alterações na perceção, no humor e nos processos cognitivos. Estas substâncias, historicamente muito relacionadas com alguns rituais culturais, podem provocar efeitos que vão desde meras alucinações até alterações profundas dos estados de consciência. Atualmente, vários estudos têm reconhecido o seu potencial terapêutico, especialmente no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão e ansiedade, perturbação de *stress* pós-traumático, entre outros.

A psilocibina, em particular, é encontrada nos vulgarmente chamados “cogumelos mágicos”. O seu metabolito ativo, a psilocina, influencia diversas vias: atua como agonista dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, produzindo alterações na perceção e humor; tem a capacidade de modular a atividade neural; reduz a atividade da “*default mode network*”; promove a neuroplasticidade e; por fim, aumenta a libertação de neurotransmissores, como o glutamato.

Têm sido publicados diversos estudos em voluntários, orientados não apenas para o tratamento da depressão e ansiedade, mas também para outras patologias (embora em menor número), designadamente, no tratamento da perturbação obsessiva-compulsiva, perturbação de *stress* pós-traumáticos, no tratamento de adições, como o álcool e o tabaco e, mais recentemente, tem sido estudada como adjuvante no tratamento da anorexia nervosa.

As conclusões dos estudos realizados são unânimes, tendo o uso da psilocibina demonstrado maiores benefícios do que riscos. Geralmente, há uma melhoria dos sintomas e, quando em uso vigiado e controlado, os efeitos adversos, inclusivamente os considerados graves, são facilmente controlados. No entanto, também, é consensual que são necessários mais estudos a médio e a longo prazo, para comprovar, efetivamente, a sua segurança.

Esta monografia manifesta a opinião da autora e não a da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Palavras-chave: Psilocibina; Tratamento; Depressão; Ansiedade; Toxicidade.

Abstract

Psychedelics, also known as hallucinogens, are psychoactive substances that have the ability to cause changes in perception, mood and cognitive processes. These substances, historically correlated to some cultural rituals, can cause effects ranging from mere hallucinations to profound changes in states of consciousness. Currently, several studies have recognized its therapeutic potential, particularly in the treatment of neuropsychiatric disorders, such as depression and anxiety, post-traumatic stress disorder, among others.

Psilocybin, in particular, is found in what are commonly known as "magic mushrooms". Its active metabolite, psilocin, influences several pathways: it acts as an agonist of serotonergic 5-HT_{2A} receptors, producing changes in perception and mood; it has the ability to modulate neural activity; reduces the activity of the default mode network; promotes neuroplasticity and; finally, increases the release of neurotransmitters such as glutamate.

A number of studies have been published on volunteers, aimed not only at treating depression and anxiety but also other pathologies (although to a lesser extent), namely in the treatment of obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, in the treatment of addictions such as alcohol and tobacco and, more recently, it has been studied in the treatment of anorexia nervosa.

The conclusions of the studies carried out are unanimous, with the use of psilocybin showing greater benefits than risks. Generally, there is an improvement in symptoms and, when used under supervision and control, adverse effects, including those considered serious, are easily managed. However, there is also consensus that more medium and long-term studies are needed to prove its safety.

This monography expresses the author's opinion and not of the Faculty of Pharmacy of the University of Lisbon.

Keywords: Psilocybin; Treatment; Depression, Anxiety, Toxicity.

Abreviaturas

5-HT _{2A}	5-hidroxitriptamina 2A
5 HT _{1A}	5-hidroxitriptamina 1A
5 HT _{2C}	5-hidroxitriptamina 2C
AN	Anorexia nervosa
ATV	Área tegmental ventral
BHE	Barreira hematoencefálica
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CDB	Convenção sobre a diversidade biológica
DMN	<i>Default mode network</i>
DMT	Dimetiltriptamina
DRT	Depressão resistente ao tratamento
GAD-7	<i>Generalized Anxiety Disorder-7 item</i>
GRID-HAM-D-17	<i>GRID Hamilton Rating Scale for Depression</i>
HAM-A	<i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
IMAO	Inibidores da monoamina oxidase
IPP	Inibição do pré-pulso
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina
LD ₅₀	Dose letal media
LSD	Dietilamida do ácido lisérgico
MADRS	Escala de avaliação de depressão de <i>Montgomery-Åsberg</i>
MAO	Monoamina oxidase
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAP	Psicoterapia assistida com psilocibina
POC	Perturbação obsessivo-compulsiva

PSPT	Perturbação de <i>stress</i> pós-traumático
PUA	Perturbação do uso de álcool
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SIGH-A	<i>Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale</i>
SS	Síndrome serotoninérgica
SWOT	<i>Strengths, weaknesses, opportunities, threats</i>
UNDRIP	Declaração das Nações Unidas sobre os Direitos dos Povos Indígenas
Y-BOCS	<i>Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>

Índice:

1	Introdução.....	8
2	Farmacocinética, farmacodinâmica e mecanismo de ação.....	11
3	Psilocibina e o seu potencial terapêutico.....	14
3.1	Depressão e ansiedade.....	14
3.1.1	Depressão e ansiedade em doentes oncológicos com mau prognóstico.....	17
3.2	Perturbação obsessiva-compulsiva (POC)	18
3.3	Perturbação de <i>stress</i> pós-traumático (PSPT)	20
3.4	Tratamento de adições.....	22
3.5	Tratamento da Anorexia nervosa (AN).....	24
4	Desafios e considerações éticas.....	26
4.1	Desafios	26
4.2	Questões éticas	30
5	Testemunhos reais de doentes	32
6	Análise SWOT sobre o uso da psilocibina.....	34
7	Conclusões	35
	Referências Bibliográficas	36

Índice de Figuras:

Figura 1.1	Exemplo de um cogumelo mágico (<i>Psilocybe caerulescens</i> Murrill) (4).	8
Figura 1.2	Estrutura química da psilocibina, psilocina e serotonina.....	11
Figura 1.3	Mecanismo de ação da psilocibina/psilocina (3).	13
Figura 3.1	Mecanismo de ação dos psicadélicos para tratar a PSPT (39).	21
Figura 3.2	Metabolismo de algumas espécies de cogumelos mágicos (56).	27

Índice de Tabelas:

Tabela 3.1	Endpoints primários e secundários (23).....	16
Tabela 3.2	Gravidade da POC em função da pontuação total.....	19
Tabela 3.3	Análise SWOT sobre o consumo de psilocibina como medicamento.....	34

1 Introdução

Substâncias psicadélicas, ou alucinógenas, são compostos psicoativos que induzem mudanças na percepção, no humor e nos processos cognitivos. Historicamente utilizadas em diversos rituais culturais, essas substâncias podem causar desde alucinações leves até transformações profundas nos estados de consciência (1).

Os psicadélicos clássicos, como a 4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina (conhecida por psilocibina), a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a dimetiltriptamina (DMT) [composto ativo da usualmente conhecida “ayahuasca” (2)] e a mescalina são assim designados por interagirem num recetor específico, o recetor 5-hidroxitriptamina 2A (5-HT_{2A}) que é alvo do neurotransmissor serotonina. Existem também outros tipos de psicadélicos: canabinoides; dissociativos como a cetamina e a salvinorina A (um agonista opioide κ específico); e entactogénicos como a 3,4-metil-enedioximetanfetamina (MDMA) (1).

A psilocibina é um alcaloide de origem natural, encontrado em alguns cogumelos, vulgarmente conhecidos como cogumelos mágicos (Figura 1.1). É um composto alucinogénico que funciona como agonista do recetor da serotonina. Tradicionalmente, era utilizado em rituais e cerimónias como agente psicadélico, mas, atualmente, há informação que indica o seu potencial no tratamento de doenças neuropsiquiátricas (3).



Figura 1.1 Exemplo de um cogumelo mágico (*Psilocybe caerulescens* Murrill) (4).

A primeira referência aos cogumelos na prática ritual foi feita na *Historia general de las cosas de nueva España* (comumente designada por *Florentine Codex*), uma enciclopédia sobre as

peças e a cultura do México publicada por Bernardino de Sahagún cuja escrita demorou cerca de 30 anos, tendo sido concluída entre 1575 e 1577 (5,6).

Passados alguns anos, aparece María Sabina (1894-1985), uma grande e reconhecida curandeira que viveu em Huautla de Jiménez, cidade a sul do México (7). María utilizava “cogumelos sagrados” nos seus rituais e cerimónias chamadas de *veladas*.

Mais tarde, um casal entusiasta deste tema, Robert Gordon Wasson e Valentina Pavlovna Wasson foram ao encontro da curandeira, que lhes concedeu a oportunidade de participarem nos rituais. As cerimónias consistiam na ingestão dos cogumelos mágicos como um “...sacramento para abrir os portões da consciência interior...” (5). Fizeram inúmeras viagens para o México, tendo trazido um fotógrafo e um Micologista francês, Roger Heim, para identificar a espécie do cogumelo (5). Heim trouxe os esporos e cultivou-os no seu país. Uma vez produzidos, secou-os e levou uma amostra do cogumelo *Psilocybe mexicana* para análise na Farmacêutica suíça Sandoz, onde trabalhava Albert Hofmann (1906-2008), o “pai” do LSD (5,8). Depois de ter ingerido esse cogumelo, Hofmann, confirmou as suas propriedades psicoativas e submeteu o seu extrato a uma técnica cromatográfica em papel para separar os vários componentes. Neste processo, separou a fração maioritária solúvel em água, que nomeou como psilocibina e encontrou também um componente minoritário, que designou como 4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina (psilocina), não solúvel em água e que se degradava à temperatura ambiente (5).

Em Portugal, a psilocibina e o seu metabolito ativo, constam da Tabela II-A do Decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (Lei de Combate à Droga) (9), publicada após aprovação da Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas, em 1988 (10).

Assim, “...o cultivo, a produção, a posse, a compra e venda ou a cedência a qualquer título destes cogumelos, é considerada tráfico de estupefacientes e como tal punida pela lei penal portuguesa...” (9), podendo ser apenas utilizada em ensaios clínicos com a devida autorização das autoridades reguladoras (11).

A Fundação Champalimaud, como parceiro em Portugal de um projeto com participantes de mais 16 países, está a desenvolver estudos, financiados pela primeira vez pela União Europeia, usando a psilocibina em doentes paliativos não-oncológicos no tratamento da depressão e ansiedade (12).

Em relação à regulamentação nos Estados Unidos da América, a psilocibina está classificada como substância da lista I da Lei das Substâncias Controladas. O estado de Oregon foi o primeiro estado a legalizar a utilização da psilocibina como terapêutica em adultos com mais de 21 anos, num local devidamente aprovado e sempre supervisionado por profissionais de saúde. A posse de pequenas quantidades em Oregon foi descriminalizada, mas existem ainda sanções para atividades comerciais. O Colorado foi o segundo estado a aprovar a utilização terapêutica da psilocibina (13).

A Austrália foi o primeiro país a autorizar, em 1 de julho de 2023, o uso da psilocibina e da 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) para tratamento de algumas doenças mentais, podendo ser prescritas apenas por psiquiatras devidamente autorizados (14).

O objetivo desta Monografia é explorar uma nova possibilidade de tratamento, especialmente, quando se esgotam outras opções terapêuticas e tendo sempre em vista o aumento do benefício e a minimização do risco.

Para a realização deste trabalho foram utilizados vários recursos de pesquisa bibliográfica, nomeadamente, livros, artigos científicos e páginas de jornais. Os artigos foram obtidos através das plataformas PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), B-on (<https://www.b-on.pt/>) e Web of Science (<https://www.webofscience.com/wos>).

Foram utilizados como critérios de inclusão a língua inglesa e portuguesa. Deu-se preferência a artigos publicados entre 2018 e 2024. Contudo, quando necessário, recorreu-se também a publicações mais antigas. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “*psilocybin*”, “*treatment*”, “*depression*” e “*psychedelics*”.

Para a gestão das referências bibliográficas utilizou-se o software *Mendeley*, versão 2.116.1.

2 Farmacocinética, farmacodinâmica e mecanismo de ação

Nos humanos, após a administração oral e como pro-fármaco, a psilocibina vai ser rapidamente desfosforilada originando a psilocina devido à fosfatase alcalina presente no fígado e a uma esterase não específica na mucosa intestinal (3). Por ser mais lipofílica, a psilocina consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e produzir os seus efeitos a nível neuronal. Já nos roedores, a psilocibina é totalmente convertida em psilocina antes de entrar na circulação sistémica (3).

A biodisponibilidade oral da psilocibina é cerca de 50%, sendo detetada no plasma entre 20 a 40 minutos após a ingestão, enquanto que a psilocina é detetada em 30 minutos (15).

Aproximadamente 80% da psilocina circulante é metabolizada por conjugação num metabolito inativo, a psilocina-O-glicuronido. Este metabolito é eliminado na urina concomitantemente com a psilocina não conjugada e a psilocibina não metabolizada. Os 20% restantes são metabolizados por diversas vias [MAO (monoamina oxidase), aldeído desidrogenase, citocromo oxidase, etc.] e, por fim, excretados pela via biliar. A excreção maioritária da psilocina é feita nas primeiras 8 horas, contudo, a eliminação total dura 24 horas (15).

Estruturalmente, a psilocibina e a psilocina são semelhantes à serotonina (Figura 1.2), devido ao grupo triptamina/indolamina, comportando-se como agonistas serotoninérgicos não específicos parciais (15).

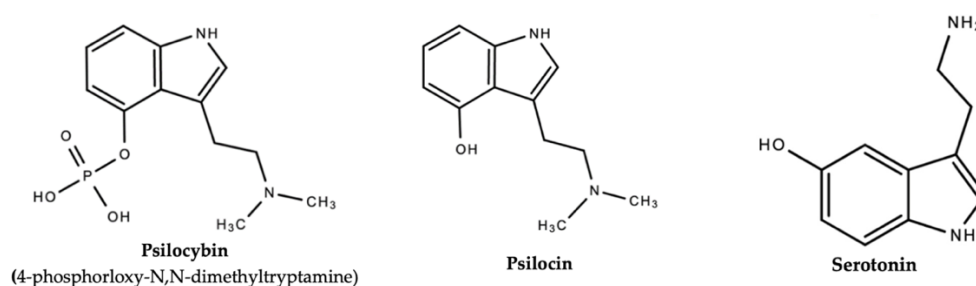


Figura 1.2 Estrutura química da psilocibina, psilocina e serotonina.

Como referido anteriormente, e ao contrário da psilocibina, a psilocina, sendo mais lipofílica consegue atravessar a BHE e ligar-se aos recetores serotoninérgicos, em especial ao recetor 5-HT_{2A} (15).

O recetor 5-HT_{2A} está expresso em várias zonas cerebrais, principalmente nas áreas do córtex pré-frontal, o corpo estriado, a área tegmental ventral (ATV) e o tálamo, particularmente afetadas nos fenómenos psicóticos e nos seus sintomas. Quando um agonista (psilocina) se liga a este recetor, vai provocar os efeitos alucinogénicos (3), sendo este recetor o responsável pelas alterações profundas que a psilocina induz, levando a mudanças da perceção, do humor e a nível cognitivo, podendo ainda provocar alterações visuais e modificações do pensamento (16).

Adicionalmente, os recetores 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT_{1A}) e 5-hidroxitriptamina 2C (5-HT_{2C}), também parecem estar associados a alguns efeitos psicadélicos da psilocina (15).

Neste sentido, a psilocina tem uma afinidade moderada ao recetor 5-HT_{1A}, pois este encontra-se envolvido na regulação da libertação da serotonina e na excitabilidade neuronal. O recetor 5-HT_{2C}, apesar de ter menor potência que o recetor 5-HT_{2A}, quando ativado, provoca os efeitos emocionais e cognitivos da psilocina, por exemplo, alteração dos estados de espírito e aumento da introspeção (16).

A ligação da psilocina ao recetor vai então criar uma seletividade funcional que irá privilegiar a via de sinalização psicadélica em prejuízo da via serotoninérgica, Figura 1.3 (15). Os recetores 5-HT_{2A} estão muito expressos no córtex visual, levando às alucinações visuais tão mencionadas aquando da toma de psicadélicos (15). O facto de os antagonistas deste recetor atenuarem os efeitos alucinogénicos é mais uma evidência do mecanismo de ação referido.

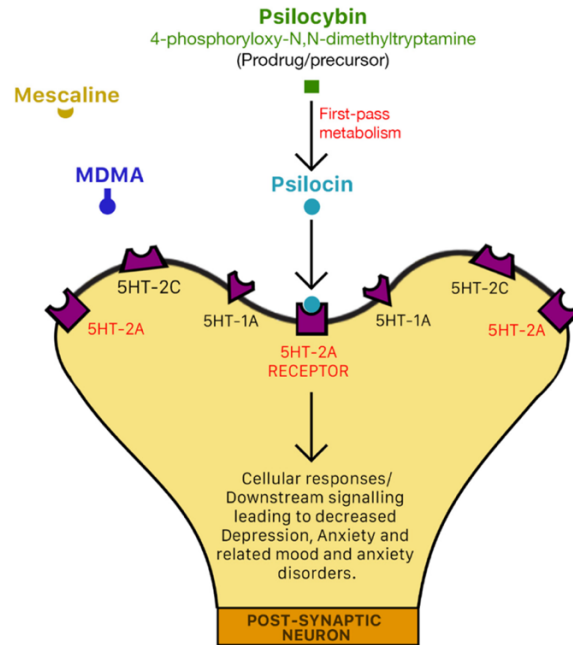


Figura 1.3 Mecanismo de ação da psilocibina/psilocina (3).

Complementarmente, é sugerido que a via de sinalização neurobiológica da psilocina vai induzir uma neuroplasticidade, essencial na aprendizagem, memória, adaptação ao ambiente e, também, na recuperação após lesão cerebral (17). Estas propriedades resultam do aumento do glutamato [importante neurotransmissor excitatório (18) que favorece o potencial de ação] e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (15), importante na neurogênese e neuroplasticidade do hipocampo (19). É conhecido que a diminuição do BDNF está associada ao aparecimento de depressão (19).

3 Psilocibina e o seu potencial terapêutico

A proibição do uso da psilocibina, apesar de prudente na década de 70 devido ao crescente uso recreativo e abusivo, levou a um atraso na investigação do seu potencial efeito terapêutico. Já no presente século, foram realizados estudos que demonstraram efetivamente o seu efeito terapêutico, que tem sido cada vez mais investigado (3).

3.1 Depressão e ansiedade

A depressão afeta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. Apesar de haver uma grande variedade de tratamentos para esta doença, estes estão associados a uma eficácia limitada, a vários efeitos adversos e a adesão terapêutica é considerada baixa. Tal pode dever-se ao facto de os medicamentos apenas terem efeitos sintomáticos 4 a 7 semanas depois do início da primeira toma (20).

No que diz respeito à ansiedade, quando esta se torna numa doença, há medo, receio e inquietação excessivos, podendo mesmo afetar as atividades do dia-a-dia. Em termos de tratamentos, geralmente é aconselhada a psicoterapia, mas também se podem usar antidepressivos, ansiolíticos e, nos casos mais sintomáticos, pode recorrer-se aos bloqueadores β (por exemplo, o propranolol), por diminuírem a taquicardia, tremores, suores e alguns sintomas vasomotores, que podem ser muito angustiantes e interferir na vida diária do doente. (21).

Vários estudos apresentaram a psilocibina como terapêutica promissora nestas doenças mentais. A psilocibina foi testada em voluntários saudáveis e através de estudos de neuroimagem conseguiu-se observar que esta substância induz alterações profundas e consideráveis na função cerebral, nomeadamente na modulação da “*default mode network*” (DMN) [a alteração da conectividade na DMN está associada a várias doenças neuropsiquiátricas, como a depressão, ansiedade, entre outras (22)], sendo consistente com os efeitos de um antidepressivo (16). Neste sentido, alguns estudos indicam que a psilocibina produz alterações na atividade e conectividade cerebral, comprovando o mecanismo de ação neural do psicadélico. Adicionalmente, surgiram evidências nos potenciais efeitos neuromoduladores e no aumento da flexibilidade cognitiva durante, pelo menos, 4 semanas após o tratamento (16).

Um estudo de fase 2 de grande escala, que contou com 233 adultos de ambos os géneros com diagnóstico de depressão resistente ao tratamento (DRT), teve como objetivo mostrar a

possibilidade de administração de psilocibina em monoterapia durante 12 semanas, para tratamento da DRT (23).

Os voluntários foram sempre seguidos por uma equipa altamente especializada, que os acompanhou durante todo o processo, e tiveram de parar toda a terapia que faziam previamente. Foram divididos aleatoriamente por 3 grupos e foram administradas diferentes doses de psilocibina, produzida de forma sintética: 25 mg, 10 mg e 1 mg (controlo), em conjunto com apoio psicológico. Durante a sessão de administração, em ambiente controlado, tinham os olhos vendados e ouviam músicas especialmente preparadas para a terapia, sendo assim possível orientar a sua atenção interna (23).

O *endpoint* primário foi definido como a redução da pontuação total da escala de avaliação de depressão de *Montgomery-Åsberg* (MADRS) em relação à *baseline* na semana 3. Esta escala consiste num questionário com 10 itens e quanto mais alta for a pontuação (que vai de 0 a 60), maior é a gravidade da depressão. O *endpoint* secundário implicou resposta na semana 3 (com redução $\geq 50\%$ da *baseline* da MADRS), remissão na semana 3 (pontuação total MADRS ≤ 10) e resposta sustentada em 12 semanas (resposta na semana 3 que se manteve até à semana 12) (23).

Na 3ª semana, os doentes que tomaram 25 mg de psilocibina apresentaram uma maior redução da *baseline* da MADRS (melhores resultados), em comparação com os que tomaram 10 mg (descida de 12 vs 7,9), e também apresentaram uma taxa de remissão (29%) e resposta (37%) superiores em 3 semanas, Tabela 3.1. No entanto, quanto à resposta sustentada em 12 semanas, a *odds ratio* é inferior a 1, logo não se pode fazer associação, comprovando apenas o *endpoint* primário (23).

Tabela 3.1 Endpoints primários e secundários (23).

Table 2. Primary and Secondary Efficacy End Points (Modified Intention-to-Treat Population).*			
End Point	Psilocybin, 25 mg (N=79)	Psilocybin, 10 mg (N=75)	Psilocybin, 1 mg (N=79)
Primary efficacy end point			
Change from baseline to wk 3 in MADRS total score			
Least-squares mean	-12.0±1.3	-7.9±1.4	-5.4±1.4
95% CI of the least-squares mean	-14.6 to -9.3	-10.6 to -5.2	-8.1 to -2.7
Least-squares mean difference vs. 1 mg	-6.6±1.9	-2.5±1.9	—
95% CI of the least-squares mean difference	-10.2 to -2.9	-6.2 to 1.2	—
P value vs. 1 mg	<0.001	0.18†	—
Secondary efficacy end points			
Response at wk 3‡			
No. of participants (%)	29 (37)	14 (19)	14 (18)
Odds ratio vs. 1 mg (95% CI)	2.9 (1.2 to 6.6)	1.2 (0.5 to 3.0)	—
Remission at wk 3§			
No. of participants (%)	23 (29)	7 (9)	6 (8)
Odds ratio vs. 1 mg (95% CI)	4.8 (1.8 to 12.8)	1.2 (0.4 to 3.9)	—
Sustained response at wk 12¶			
No. of participants (%)	16 (20)	4 (5)	8 (10)
Odds ratio vs. 1 mg (95% CI)	2.2 (0.9 to 5.4)	0.7 (0.2 to 2.0)	—

* Plus-minus values are standard errors.
† This nonsignificant P value terminated significance testing on the basis of the prespecified hierarchical test procedure, and all the subsequent secondary efficacy end points are considered to be not significantly different between the 25-mg group or 10-mg group and the 1-mg group.
‡ A response was defined as a decrease of at least 50% from baseline in the MADRS total score.
§ Remission was defined as an MADRS total score of 10 or less.
¶ A sustained response was defined as a week 3 response sustained through week 12.

Foram observados alguns efeitos adversos, como dores de cabeça, náuseas, tonturas e fadiga. Num dos períodos analisados, do dia 2 à semana 3, foi também reportada ideação suicida, apesar de num número bastante reduzido de pessoas (2 em 79 pessoas), nas doses de 25 e 10 mg (23).

Os resultados demonstraram que apenas a dose de 25 mg de psilocibina reduzia significativamente a gravidade da depressão em comparação com o grupo de controlo (1 mg) em 3 semanas. Contudo, há que ter em atenção os efeitos adversos já referidos (23).

Além disto, em 2023, foram publicados vários artigos com as conclusões de diferentes ensaios com a psilocibina, sendo todos os resultados bastante animadores e positivos. Num desses estudos, também, foi utilizada a escala MADRS, sendo o *endpoint* primário a redução da pontuação total em relação à *baseline* após 14 dias da toma de psilocibina (0,215 mg/kg). Tal como observado no estudo descrito anteriormente, os participantes que foram submetidos a uma dose moderada de psilocibina tiveram um decréscimo na pontuação do MADRS, comparativamente com o placebo (24).

Foi, também, avaliada a questão da ansiedade nas medidas exploratórias de eficácia, tendo por base o *Generalized Anxiety Disorder-7 item* (GAD-7), um questionário com 7 itens que no total pode ter uma pontuação de 0 a 15, refletindo a gravidade da ansiedade. A pontuação total GAD-7 indicou que a dose de 25 mg apresentou melhores resultados em comparação com a dose inferior na semana 3 (25).

Numa meta-análise (26) em que foram revistos 4 estudos independentes do efeito da psilocibina no tratamento dos sintomas de ansiedade e depressão (um não controlado e três controlados por

placebo), foi possível concluir que houve redução dos sintomas nos grupos após tratamento e no *follow-up* de 6 meses. Este efeito benéfico foi, também, observado em 3 estudos aleatórios (duplamente cegos e controlados com um placebo) em que o efeito conseguido foi, inclusivamente, semelhante às intervenções psicoterapêuticas.

Adicionalmente e ainda neste tópico, a pandemia COVID-19 levou a um grande aumento dos casos de depressão, não só pela distância social que provocou, mas também pelo medo e ansiedade que se instalaram. Devido a esta emergência social, está também a decorrer um estudo em Dublin e San Diego sobre o efeito da psilocibina em doentes com DRT (27).

Por fim, a psilocibina foi considerada uma substância “*Breakthrough Therapy*” pela *Food and Drug Administration* no tratamento da DRT em 2018 e da perturbação depressiva *major* em 2019 (28). O “*Breakthrough Therapy*” é um processo concebido para acelerar o desenvolvimento e a análise de medicamentos com o objetivo de tratar doenças graves, cujas provas clínicas demonstrem evidências de melhorias na doença (29).

3.1.1 Depressão e ansiedade em doentes oncológicos com mau prognóstico

Num estudo realizado em 2016 foi avaliado o efeito da psilocibina em doentes oncológicos com mau prognóstico que desenvolveram depressão e/ou ansiedade após o seu diagnóstico. Para isso, foram analisados 51 doentes com as condições descritas, aos quais foram dadas cápsulas com doses baixas, funcionando como placebo (1 ou 3 mg/70 kg), e doses elevadas (22 ou 30 mg/70 kg) de psilocibina com 5 semanas de intervalo entre sessões e 6 meses de *follow-up* (30).

Durante a sessão, foram também monitorizados o comportamento e o estado de espírito dos voluntários, bem como os efeitos a nível cardiovascular. Os doentes que tomaram a dose elevada apresentaram pressão diastólica, sistólica e frequência cardíaca mais elevadas. Em relação à monitorização durante a sessão, foram observados 16 parâmetros, entre eles, o efeito global da substância, se o doente conseguia ou não reagir às perguntas, a ansiedade ou o medo, os efeitos visuais com os olhos fechados e abertos e as náuseas ou vômitos, cuja dose elevada também obteve maiores valores (medido através de um questionário de monitorização, sendo usada uma escala de 0 a 5, com exceção dos efeitos visuais com os olhos fechados, que estava compreendida entre 0 e 2) (30).

Os dois *outcomes* primários foram medidos através de duas escalas de classificação de depressão já conhecidas: (1) GRID-HAM-D-17 (*GRID Hamilton Rating Scale for Depression*), esta escala tem em conta a intensidade e a frequência dos sintomas (31) e (2) HAM-A (*Hamilton*

Anxiety Rating Scale) para a classificação da ansiedade, avaliada com a SIGH-A (*Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale*). Neste sentido, uma resposta clinicamente significativa foi definida como um decréscimo $\geq 50\%$ das medidas em relação à *baseline* e a remissão dos sintomas foi, igualmente, definida como o decréscimo $\geq 50\%$ das medidas em relação à *baseline* e uma pontuação $\leq 7\%$ na GRID-HAM-D-17 ou HAM-A (30).

Os grupos foram comparados: um grupo que recebeu primeiro a dose mais baixa e depois a dose mais elevada, com outro grupo que recebeu primeiro a dose mais elevada e depois a dose mais baixa. Esta comparação foi efetuada em diferentes momentos de avaliação: após a 1ª sessão (avaliada 5 semanas depois da 1ª sessão), após a 2ª sessão (avaliada 5 semanas depois da 2ª sessão) e 6 meses de *follow-up*.

Por exemplo, após a 1ª sessão, 92% dos participantes que tomaram a 1ª dose mais alta demonstraram uma resposta clinicamente significativa na GRID-HAM-D-17, enquanto o grupo que iniciou com a dose mais baixa, apenas obteve 32%. Comparando os dois grupos aos 6 meses pós sessões, foi observada em média uma resposta clinicamente significativa de 78% para a depressão e cerca de 83% para a ansiedade. Foi, ainda, encontrada uma taxa média de remissão dos sintomas de 65% e de, aproximadamente, 57% para a depressão e ansiedade (30).

Os autores concluíram que a psilocibina (em doses elevadas e administrada em ambiente controlado) tem, de facto, vantagens na diminuição dos sintomas da depressão e ansiedade nos doentes diagnosticados com cancro com mau prognóstico, aumentando assim a qualidade de vida dos mesmos.

Em 2020, a psilocibina foi aprovada no estado de Oregon, pela primeira vez nos Estados Unidos da América, para utilização em várias terapêuticas, nomeadamente na depressão relacionada com uma doença em fase terminal, como é o caso do cancro. Contudo, apesar de ter sido aprovado, ainda há muitas lacunas a serem ultrapassadas, não tendo ainda sido 100% implementada, apesar de ser considerada uma *mais-valia* (16).

3.2 Perturbação obsessiva-compulsiva (POC)

Esta perturbação do foro psiquiátrico, é caracterizada, tal como o nome indica, por dois tipos de episódios de obsessão e/ou de compulsão (32).

Segundo a Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental (32), a obsessão pode distinguir-se da compulsão da seguinte forma:

- Obsessões - São “*pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes e que provocam ansiedade ou mal-estar*”, por exemplo ter medo de não ter trancado a porta de casa;
- Compulsões - São “*comportamentos repetitivos geralmente executadas em resposta a obsessões*”, como verificar várias vezes se efetivamente trancou a porta ou não.

Na POC, o tratamento passa pelos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e/ou terapia cognitivo-comportamental. Também pode ser adicionado um antidepressivo, sendo que os antidepressivos tricíclicos, como a clomipramina, têm sido referidos como os mais vantajosos (33).

Num estudo duplamente cego, foi administrada psilocibina em dose única (0,25 mg/kg, a dose que produz um efeito robusto está compreendida entre 0,20 e 0,30 mg/kg) e um placebo (niacina 250 mg). Foi selecionado, de forma aleatória, um doente diagnosticado com POC resistente ao tratamento (34). Foram avaliados os efeitos psicológicos e emocionais nas 48 horas seguintes à administração da dose, sendo este o *outcome* primário, e também nas 1^a, 2^a e 12^a semanas posteriores à mesma (34).

Nas 48 horas seguintes, o doente relatou mudanças nos sintomas de POC e conseguiu substituir os pensamentos obsessivos e comportamentos por outros. Da mesma forma, na 12^a semana o doente reportou que a POC não tinha grande impacto na sua vida, apesar de ainda ter uma “*impressão persistente de obsessões e compulsões na sua mente*”, mas que as conseguia contornar (34).

Para avaliar a gravidade dos sintomas de POC (não usada para diagnóstico), foi utilizada uma escala que vai de 0 a 40, consoante a gravidade (Tabela 3.2), designada por *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS) (34). É feito um questionário referente ao que sentiram na semana anterior, com 10 itens, sendo os 5 primeiros sobre a obsessão e os restantes sobre a compulsão (35).

Tabela 3.2 Gravidade da POC em função da pontuação total.

Pontuação	Gravidade
0-7	Subclínico
8-15	Ligeiro
16-23	Moderado
24-31	Severo
32-40	Extremo

No caso do doente em questão, o Y-BOCS desceu de 24, que era a *baseline* (avaliada 2 dias antes da administração), para 4 na 1ª semana, chegando mesmo a 0 na semana 12, o que se mostra muito positivo, pois a gravidade passou de severa a subclínica (34).

Outros sintomas foram ainda avaliados (como a depressão), por exemplo, com a escala MADRS, já referida no ponto 3.1, e também sintomas de ansiedade, que melhoraram consideravelmente até às 12 semanas (34).

No sentido de reforçar o acima descrito, num artigo de revisão (36) que analisou 16 estudos, foram aferidos os efeitos de 4 substâncias: psilocibina (4 estudos), cannabis, nicotina e morfina, nos sintomas de POC. No caso da psilocibina, todos os participantes que a tomaram, relataram efeitos positivos e foi adicionalmente possível verificar um decréscimo no Y-BOCS, nos estudos onde este indicador foi usado, sugerindo que a psilocibina tem efetivamente um potencial terapêutico na POC.

Os efeitos adversos relatados nestes 4 estudos passaram pelo aumento de pressão arterial, ansiedade e náuseas, todos facilmente ultrapassados (36).

3.3 Perturbação de *stress* pós-traumático (PSPT)

A perturbação de stress pós-traumático (PSPT) é um distúrbio mental despoletado por alguma experiência assustadora ou trauma na pessoa (37). Os sintomas geralmente começam dentro de 3 meses depois da exposição ao agente traumatizante. Algumas pessoas conseguem recuperar passado 6 meses, enquanto outras podem demorar 1 ano ou mais (37). Para ser diagnosticado com PSPT, o doente deve ser sintomático pelo menos 1 mês, tal como descrito em (37), com base nos seguintes critérios:

- Pelo menos um sintoma de revivência (*flashbacks*, sonhos, sinais físicos de *stress*, aumento da frequência cardíaca ou suores);
- Pelo menos um sintoma de evitamento (evita certos sítios, objetos, eventos ou mesmo pensamentos e sentimentos);
- Pelo menos dois sintomas de excitação e reatividade (assusta-se facilmente, sente-se tenso, tem dificuldade na concentração ou a adormecer, torna-se agressivo e tem comportamentos de risco);
- Pelo menos dois sintomas de cognição e humor (tem pensamentos negativos sobre si ou pelo mundo, sentimentos exagerados de culpa, há isolamento social e torna-se apático).

O tratamento passa, principalmente, por psicoterapia, mas também se pode recorrer à terapêutica farmacológica. Os medicamentos que estão aprovados nestes casos são os ISRS (37), como a paroxetina e a sertralina (38). Com estes antidepressivos, conseguem-se controlar os sintomas de tristeza, preocupação e raiva. Também se pode associar outro tipo de fármacos para ajudar em sintomas específicos, como insónias ou pesadelos (37).

Atualmente, os psicadélicos estão a ter mais visibilidade nesta área. Num outro artigo de revisão (38), é comparado o efeito do MDMA, da cetamina, dos canabinoides e dos “psicadélicos clássicos” (onde a psilocibina e o LSD estão incluídos) (38).

A psilocibina, foi ministrada via oral numa dose de 10 a 25 mg, concomitantemente com acompanhamento de psicoterapia e em administrações únicas ou múltiplas (normalmente não mais que 3), com um intervalo de semanas a meses (38).

Estudos feitos em animais demonstraram que a psilocibina tem a capacidade de suprimir o medo, promovendo, como já referido, uma neuroplasticidade *in vivo* e *in vitro*. As substâncias que promoveram esta plasticidade podem contribuir para os rápidos efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Foi, também, referido que tem o poder de diminuir a reatividade da amígdala durante o processamento das emoções, pois os doentes com PSPT normalmente apresentam uma hiper-reatividade da amígdala, levando ao aumento da ansiedade e do medo (38), Figura 3.1.

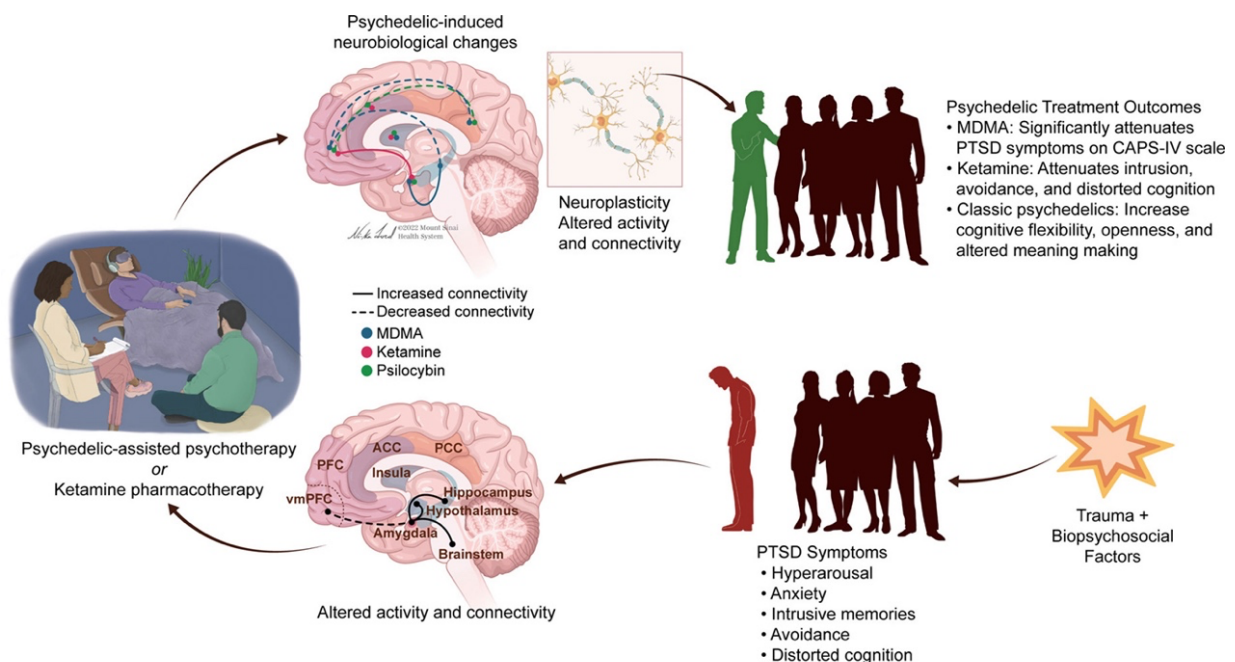


Figura 3.1 Mecanismo de ação dos psicadélicos como tratamento da PSPT (39).

Em 1983, o psiquiatra holandês Jan Bastiaans (1917-1997) realizou um estudo de longo prazo com a psilocibina, a cetamina e o LSD em 12 pessoas que, de alguma forma, estiveram ligadas à guerra (40). Todos, apenas com exceção de um, referiram melhorias moderadas a fortes depois do tratamento.

Os efeitos adversos reportados foram os mesmos já referidos anteriormente: náuseas, vômitos e desconforto físico. Contudo, também incluíram ansiedade e confusão.

Do mesmo modo, houve um ensaio clínico aberto, feito em pessoas com Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) que sofreram um trauma, que concluiu que a psicoterapia assistida com psilocibina (PAP) reduziu os sintomas de PSPT, ansiedade e depressão (41).

3.4 Tratamento de adições

A psilocibina também foi testada para tratamento de perturbação do uso de álcool (PUA) num grupo de 95 participantes (42). As doses de psilocibina dependiam do peso do voluntário e iam aumentando conforme as sessões (no total, 12 sessões), variando entre 25 e 40 mg/70 kg. Foi administrada a difenidramina (entre 50 e 100 mg) como placebo ativo. Tal como no ensaio da DRT, durante a sessão os participantes estiveram deitados com uma venda nos olhos, com a música preparada para este efeito, e foram submetidos a psicoterapia (42).

Neste estudo, o *outcome* primário foi a percentagem de dias de consumo excessivo de álcool, avaliada ao longo de um período de 32 semanas após a primeira administração da substância em estudo. Os autores concluíram que a percentagem de dias de consumo excessivo nos indivíduos sujeitos à psilocibina foi de 9,7%, em comparação com o placebo que foi de 23,6%, mostrando uma diferença de 13,9% (42,43).

Já os *outcomes* secundários foram a percentagem de dias de consumo de álcool, o número médio de bebidas por dia e *outcomes* dicotômicos, nomeadamente: (1) ausência de dias de consumo excessivo de álcool; (2) abstinência e (3) redução de níveis de risco, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) [nível 0, abstinência, evoluindo até ao 4, considerado de risco muito elevado (44)]. Foram, também, recolhidas amostras de cabelo e unhas para se confirmar a abstinência através da concentração de etil-glucuronido (42), um biomarcador do consumo de álcool (45).

Neste *outcome* secundário, os voluntários que foram tratados com psilocibina apresentaram uma percentagem maior de abstinência, dias sem consumo excessivo de álcool e uma redução dos níveis de risco de consumo da OMS, em comparação com o placebo (42).

Estes resultados foram igualmente confirmados noutros estudos, onde houve um decréscimo da percentagem de dias com consumo excessivo de álcool e, também, um aumento da percentagem de pessoas que conseguiram ficar abstinentes do álcool, tendo o *follow-up* sido de 6 anos, neste ensaio (46).

Relativamente aos efeitos adversos, apesar de a psilocibina estar associada a um aumento da pressão arterial sistólica e diastólica, em comparação com a difenidramina, nenhum dos participantes apresentou este aumento. No total, observaram-se 204 ocorrências, sendo mais frequentes na psilocibina que no placebo (principalmente dores de cabeça) contudo, foram registados 3 efeitos adversos graves relativos à difenidramina (42).

A nicotina é outro exemplo de substância de abuso causadora de uma grave dependência física e psicológica. Segundo a OMS, estima-se que existam cerca de 1,25 mil milhões de fumadores adultos no mundo, dando uma tendência média de 1 adulto fumador em cada 5 adultos (em 2022), sendo uma das principais causas de morte evitável (47).

Em 2014 foi realizado um estudo piloto aberto sobre a utilização da psilocibina como adjuvante na cessação tabágica, num programa com a duração de 15 semanas (48). Foi estudada uma pequena amostra, com cerca de 15 pessoas, a quem foram administradas doses moderadas (20 mg/70 kg) e elevadas (30 mg/70 kg) de psilocibina. Foram tidos em consideração vários critérios de inclusão, tais como, fumar no mínimo 10 cigarros por dia; saudáveis a nível psiquiátrico e físico e com várias tentativas falhadas de deixar de fumar, mas com vontade de o fazer (48).

Foram avaliados biomarcadores de abstinência de tabaco, como por exemplo o monóxido de carbono exalado e o nível de cotinina urinária, metabolito da nicotina (49), e também foram feitos questionários aos participantes. Estes revelaram que 80% dos intervenientes conseguiram uma “*seven-day point prevalence abstinence*” (48), ou seja, abstinência completa durante 7 dias antes da avaliação (50), sendo que as recaídas foram consideradas como o consumo de tabaco em, pelo menos, 7 dias consecutivos após a data prevista de abandono (48).

Apesar de não oferecer conclusões totalmente fidedignas, devido ao pequeno número de participantes no estudo, este resultado é bastante animador comparativamente à taxa de sucesso de métodos comprovados, que apenas conseguem aproximadamente 25% (48,51,52).

3.5 Tratamento da Anorexia nervosa (AN)

Em 2024 foi publicado um artigo de revisão (52) que informa que está a decorrer um ensaio clínico com o objetivo principal de avaliar a aceitabilidade e a eficácia da psilocibina no tratamento da anorexia nervosa (AN). Um outro objetivo deste estudo é utilizar a ressonância magnética e a eletroencefalografia para compreender o que acontece a nível neuronal no tratamento com psilocibina neste grupo específico (53).

A anorexia nervosa é uma doença com complicações graves e que podem, inclusive, levar à morte. O principal objetivo do tratamento da AN é o aumento de peso, contudo, aliado a este objetivo, também tem de estar a melhoria dos sintomas psicológicos e isto nem sempre acontece, sendo neste ponto que a psilocibina pode apresentar uma grande vantagem (52). Atualmente não existem muitas opções terapêuticas, o que é bastante frustrante para os doentes e pessoas que acompanham os mesmos (52).

No estudo, que ainda está a decorrer, foi necessário ter em conta a vulnerabilidade médica a que estes doentes estão expostos, sendo indispensáveis a garantia máxima de segurança e a tolerabilidade (52).

A AN é marcada com a restrição da ingestão de calorias em relação às necessidades da pessoa, levando ao baixo peso corporal. A desnutrição tem efeitos variados, por exemplo, em termos de biodisponibilidade, metabolismo, eficácia e *clearance* dos fármacos. Isto pode ser um desafio para a administração da psilocibina, pois as propriedades farmacocinéticas e dinâmicas ficam alteradas, não sendo possível uma previsão exata das mesmas. No entanto, embora não haja estudos específicos de farmacocinética e dinâmica, existem outros estudos que indicam que a eficácia e a segurança da psilocibina são independentes do peso corporal (52).

Neste artigo (52), está descrita a forma como os efeitos adversos da psilocibina (aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, do prolongamento do intervalo QT, náuseas, dores de cabeça e tonturas) podem afetar os indivíduos com AN submetidos à terapia com esta substância. Para contornar este desafio, os seus autores apontaram algumas formas de minimizar estes efeitos, por exemplo, no caso das náuseas, pode ser seguido o seguinte protocolo (com estratégias para atenuar estes riscos):

1. Reforçar a ingestão de calorias - antes da administração de psilocibina e em intervalos regulares durante o dia da toma;
2. Regular ao nível intestinal através de medicação e dieta - semanas antes da administração;

3. Estratégias comportamentais para mitigar as náuseas - durante a toma de psilocibina, se ocorrerem náuseas;
4. Ondansetrom, proclorperazina e difenidramina são contraindicados.

Desta forma, é possível ajudar os doentes com estas patologias a conseguirem tolerar esta terapia e a tirarem o melhor proveito da mesma.

Nesta perspetiva, houve ainda um estudo realizado em modelo animal para compreender os mecanismos neurobiológicos subjacentes à AN, inclusivamente as transformações nos circuitos de recompensa e na sinalização de neurotransmissores, como a serotonina e a dopamina (54).

A dopamina é um neurotransmissor associado ao sistema de recompensa, que se encontra desregulado na doença de AN. Com este desequilíbrio, a pessoa sente uma diminuição do prazer associado à alimentação e um aumento da compulsão pela restrição da mesma (54). A serotonina, por sua vez, também se apresenta desregulada da AN, devido a um polimorfismo no promotor do 5-HT_{2A}, o que pode provocar uma menor flexibilidade cognitiva (54).

Sendo a psilocibina um promotor da neuroplasticidade, consegue ajudar na remodelação dos pensamentos e comportamentos associados à doença, alcançado uma resposta normal às recompensas e à redução da obsessão pela restrição alimentar (54).

Posto isto, verifica-se uma melhoria na perceção que a pessoa tem pelo seu próprio corpo, incentivando a alimentação (54).

4 Desafios e considerações éticas

Apesar de todos os benéficos que têm sido sugeridos, a administração de psilocibina pode incluir alguns riscos que devem ser cuidadosamente controlados e vigiados. Por ser um agente psicadélico, é igualmente importante perceber as questões éticas envolvidas.

4.1 Desafios

Como já foi referido, a psilocibina funciona via mecanismos serotoninérgicos, aumentando a neurotransmissão no recetor pós-sináptico 5-HT_{2A} (55). As substâncias capazes de aumentar a neurotransmissão da serotonina podem provocar a síndrome serotoninérgica (SS) (55). Os efeitos psicadélicos provocados pela psilocibina, podem ser confundidos com SS moderada, sendo a alteração do estado mental comum aos dois. Como já referido, os efeitos da psilocibina são concordantes com a ativação do recetor da serotonina e com as consequentes reações serotoninérgicas adversas moderadas, como midríase, hipertermia ligeira, sensação de frio ou calor, tremores ligeiros e alterações gastrointestinais (náuseas, vómitos e diarreia) (55).

Sabe-se que o subtipo 2A do recetor 5-HT, precisamente onde a psilocibina atua, é o mais associado à SS. Na verdade, existe um ponto onde os recetores 5-HT podem levar a uma sinalização serotoninérgica exagerada e os efeitos podem ser indesejáveis, em vez de benéficos (55). Os sintomas de SS manifestam-se, normalmente, entre 1 e 6 horas após a ingestão da substância, podendo ir até às 24 horas (55).

Em relação ao tratamento, deve começar-se por descontinuar os agentes serotoninérgicos e devem ser prestados cuidados de suporte, como oxigénio e fluidos intravenosos (55).

A psilocibina, provavelmente devido à sua limitada capacidade de aumentar a serotonina intracelular e por ser apenas um agonista parcial, parece ter associado um menor risco de induzir SS. Em comparação, medicamentos que elevam significativamente os níveis de serotonina, como o MDMA combinado com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) ou inibidores da monoamina oxidase (IMAO), apresentam um risco maior de causar SS (55).

Nos doentes com cancro, a combinação da psilocibina com antidepressivos tradicionais, não é, de todo, recomendada, devido ao risco de SS (16). A administração de psilocibina e IMAO, em particular, está comumente contraindicada, devido às perigosas interações (16).

Outro aspeto a ter em conta é que, apesar da psilocina ser o derivado da triptamina com propriedades psicoativas mais conhecido, em algumas espécies dos cogumelos mágicos

existem, também, as β -carbolinas. Estas vão inibir as MAO, responsáveis, em parte, por degradar a psilocina (Figura 3.2) (56).

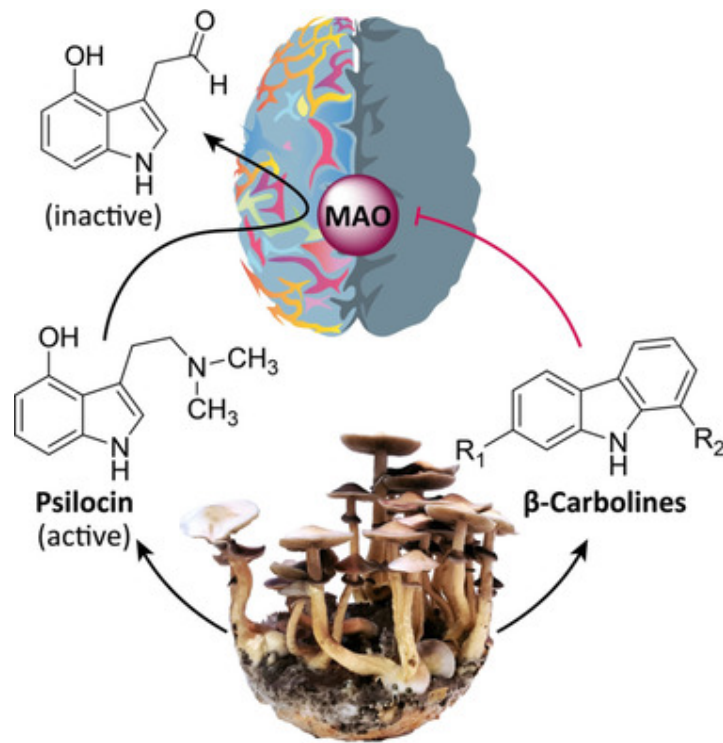


Figura 3.2 Metabolismo de algumas espécies de cogumelos mágicos (56).

Portanto, neste caso, se forem combinados os inibidores das MAO (efeito semelhante ao das β -carbolinas) com a psilocibina, vai haver um excesso de psilocina no organismo, provocando efeitos exagerados.

Em relação à dependência, a psilocibina tem um potencial de abuso ou vício muito baixo. Como já foi referido, os recetores da serotonina 5-HT_{2A} encontram-se distribuídos pela ATV, uma área que realiza um papel importante no processamento da recompensa e regulação das emoções e dos comportamentos cognitivos, e, para além destes, também se encontram nesta área os corpos celulares dopaminérgicos. Apesar do mecanismo neurofarmacológico da psilocibina não ser bem conhecido, sabe-se que, para além desta interagir com o sistema serotoninérgico, também interage (mas não diretamente) com esta via dopaminérgica mesolímbica, havendo uma pequena libertação de dopamina, portanto, pode causar uma dependência baixa (3). Contudo, pode haver tolerância no seu consumo, isto é, para o mesmo efeito, é necessária uma dose superior (3).

Em relação à toxicidade, é considerada de baixo risco, tendo um LD₅₀ (dose letal média) de 285 mg/kg em ratinhos. Isto significa que para um indivíduo com 60 kg chegar a esta dose precisava ingerir 1,7 kg de cogumelos mágicos (57).

A nível de efeitos agudos, também já foram referidos anteriormente alguns, que se resumem em seguida (57,58):

- 1- **Cardiovasculares:** Taquicardia, hipertensão e hipotensão;
- 2- **Neurológicos:** Dor de cabeça, confusão, euforia, fraqueza muscular, alucinações, ataques de pânico, despersonalização, ilusões, sinestesia, convulsões, alterações do pensamento e noção do tempo, vertigens, ansiedade, agitação e tolerância com o uso;
- 3- **Respiratórios:** Hipoxemia transitória;
- 4- **Gastrointestinais:** Náuseas;
- 5- **Insuficiência renal aguda;**
- 6- **Oculares:** Midríase;
- 7- **Hematológicos;**
- 8- **Acidentes fatais** devido à destabilização emocional ou alucinações que podem levar a atitudes de risco.

Do mesmo modo, em 2024, num artigo de revisão (58) foi analisada a segurança e o risco que a psilocibina apresentou em vários estudos analisados. Apenas foi reportada uma reação adversa grave durante a fase aguda, tendo o doente apresentado delírios e ansiedade transitória aguda. Não houve sintomas psicóticos duradouros e ninguém precisou de hospitalização. O recurso a ansiolíticos e antipsicóticos foi ínfima e, também, recorreram a analgésicos em poucos casos. Na fase de administração do psicótico, houve um participante que reportou pensamentos suicidas temporários, rapidamente resolvido sem recurso a medicação. Já no período após a toma da psilocibina, alguns doentes reportaram risco de pensamentos suicidas e de automutilação.

Neste sentido, não existe antídoto e o tratamento passa, apenas, por controlar os sintomas, daí a importância de ter uma equipa especializada a acompanhar todo o processo, particularmente após a administração da psilocibina.

Em forma de conclusão, o artigo analisado (58) refere que os psicadélicos são bem tolerados e têm baixo risco de eventos adversos graves (se a toma for feita em ambiente controlado e com adequados critérios de inclusão no estudo).

O maior risco (ou benefício, dependendo da perspetiva) na administração da psilocibina é, então, a comumente designada “*bad trip*” (57).

A “*bad trip*” é caracterizada pela ansiedade, medo, pânico, disforia e paranoia (57). Para muitos, esta vivência é considerada como assustadora e desagradável, mas para outros acabou por se tornar numa lição importante, entendida como parte da experiência (59).

Neste sentido, no estudo descrito em (59), foram entrevistados 50 noruegueses utilizadores de psicadélicos. Apesar de vários voluntários relatarem que era possível evitar as “*bad trips*” (mas que para isso seria necessário ter em conta várias regras), a grande maioria afirmou que já sofreram estas experiências assustadoras, descrevendo-as como uma sensação de se perderem ou de enlouquecerem. Contudo, muitos participantes alegaram que estas experiências desagradáveis acabaram por ser benéficas, pois conseguiram ter uma outra perceção da vida.

Num estudo feito em ratos (60), foram analisados os danos oxidativos no ácido desoxirribonucleico (ADN) causados pela toma de psilocibina. Neste estudo, observaram que, na dose (mais baixa) de 2 mg/kg, não houve danos no ADN causados por espécies reativas de oxigénio (ROS) no córtex frontal e no hipocampo. Contudo, numa dose superior (10 mg/kg), houve um aumento dos danos oxidativos no ADN no hipocampo e no córtex frontal.

Por fim, ainda que raro, é reconhecido que os psicadélicos induzem sintomas relacionados com a esquizofrenia, por exemplo, psicose (síndrome representado por diversos sintomas como ilusões, alucinações e alterações de pensamento), “*sensorimotor gating*” e défices de “*working memory*” (61).

Após a administração de psilocibina, as alucinações e a perda de autocontrolo nos pensamentos são muito semelhantes aos sintomas de psicose aguda na esquizofrenia. No entanto, as alucinações experienciadas pelas pessoas saudáveis que tomaram a psilocibina e as pessoas com esquizofrenia são diferentes, sendo nas primeiras mais visuais, mais exageradas e fora da realidade e nas segundas são mais auditivas e as alucinações visuais são mais consentâneas com a realidade. A duração dos episódios psicóticos em ambas, também, é diferente: nos indivíduos que sofrem de esquizofrenia são mais prolongados, podendo chegar às semanas ou meses, em contraste com algumas horas em indivíduos saudáveis (61).

O “*sensorimotor gating*” é um processo que filtra a informação sensorial relevante da irrelevante que vai ser transmitida ao sistema motor, estando afetado na esquizofrenia. É medido através da inibição do pré-pulso (IPP), em que a resposta a um estímulo (pulso) é diminuída quando o estímulo é precedido por um estímulo de menor intensidade (pré-pulso) (61,62).

Este processo é modulado por vários sistemas de neurotransmissores, entre eles, o sistema dopaminérgico, glutaminérgico e serotoninérgico. Como indicado em alguns estudos, os recetores de serotonina 5-HT_{2A} estão envolvidos na ativação do “*sensorimotor gating*” e os polimorfismos neste recetor podem contribuir para os défices no IPP nos doentes com esquizofrenia, levando a uma dificuldade em filtrar estímulos sensoriais (61).

As substâncias alucinogénicas vão, também, atuar nos mecanismos de filtragem sensorial, levando a uma sobrecarga sensorial e a uma disfunção cognitiva (61).

Finalmente, em relação aos défices de “*working memory*” [retenção de uma pequena quantidade de informação numa forma mais facilmente acessível, ajudando no planeamento, na compreensão, no raciocínio e na resolução de problemas (63)], situação que se encontra presente, de um modo constante, na esquizofrenia. Mais recentemente, foram feitas descobertas que indicam que o polimorfismo do recetor 5-HT_{2A} (como se verifica na esquizofrenia), bem como a ativação do mesmo por psicadélicos, podem induzir este défice de memória (61).

4.2 Questões éticas

Conforme mencionado, a psilocibina foi descoberta por povos indígenas. Apesar de no início não ter sido muito abordada, quando saiu um artigo escrito por Gordon Wasson, em 1957, houve um aumento da sua procura e, inclusive, da sua comercialização. O problema residiu na ausência de reconhecimento e compensação adequados às comunidades que preservaram este conhecimento.

Foram, ainda, criadas variadas patentes não só para a psilocibina, como também para os seus derivados, novamente, sem terem em conta o envolvimento ou benefício das comunidades Mazatecas (povo indígena do México) (64).

Com o objetivo de proteger e conservar a diversidade biológica, a utilização sustentável dos seus componentes e a partilha justa e equitativa dos benefícios que advêm da utilização dos recursos, foi assinado um acordo, em 1992, na Convenção sobre a diversidade biológica (CDB) das Nações Unidas, que assegura os direitos destes povos sobre o seu património cultural. Neste tratado, ficou estabelecido que os signatários têm de “*respeitar, preservar e manter os conhecimentos, inovações e práticas das comunidade indígenas e locais que incorporam estilos de estilos de vida tradicionais relevantes para a conservação e utilização sustentável da diversidade biológica e promover a sua aplicação mais alargada com a aprovação e participação dos detentores desses conhecimentos, inovações e práticas e incentivar a partilha*

equitativa dos benefícios resultantes da utilização desses conhecimentos, inovações e práticas” (64).

Depois disso, houve uma série de outros acordos que foram assinados, sendo o último de 2007. Este, consiste numa Declaração das Nações Unidas sobre os Direitos dos Povos Indígenas (UNDRIP), que determinou que *“os povos indígenas têm o direito de praticar e revitalizar as suas tradições e costumes culturais”* (64), implicando *“o direito de manter, proteger e desenvolver as manifestações passadas, presentes e futuras das suas culturas, tais como sítios arqueológicos e históricos, artefactos, desenhos, cerimónias, tecnologias e artes visuais e performativas e literatura”* (64), levando a que *“os Estados deverão providenciar a reparação através de mecanismos eficazes, que podem incluir a reposição, desenvolvidos em conjunto com os povos indígenas, no que diz respeito à sua propriedade cultural, intelectual, religiosa e espiritual, que tenha sido tomada sem o seu consentimento livre, prévio e informado ou em violação das suas leis, tradições e costumes”* (64).

Devido aos efeitos que a psilocibina provoca, por vezes não espectáveis, é necessário haver um consentimento informado, pois tem de se garantir que o doente entendeu tudo aquilo a que está a ser submetido e todos os riscos do tratamento (65).

Há, também, especialistas da ética que têm demonstrado preocupação com o facto de a psilocibina conseguir alterar a personalidade (65).

Um outro desafio ético é o facto de os dados ainda serem limitados, e por isso é necessário aumentar a investigação domínio e, sobretudo, desenvolver mais métodos para minimizar os riscos a que o seu consumo pode estar associado (65).

Por fim, é ainda referido a necessidade de uma “terapia de integração”, de modo que as pessoas consigam lidar com as experiências que aparecem com o uso da psilocibina (65).

Posto isto, será sempre necessário fazer uma análise risco-benefício da psilocibina em cada doente, de forma que todos os participantes tenham sentimentos positivos em relação à experiência a que foram submetidos (65).

5 Testemunhos reais de doentes

No dia 5 de março de 2024, Lisa Capitani escreveu uma carta aos Membros do Comité Judicial da Assembleia Geral de Connecticut (Estados Unidos da América) a relatar o seu processo com a psilocibina (66).

Tudo começou em 2020, durante a primeira vaga da COVID-19, quando era enfermeira de profissão e desempenhava as suas funções no serviço de urgências, facto este que lhe despoletou novamente PSPT. Disse que ficava com ataques de pânico antes e depois de cada turno e que ficava muito agitada. Ficou sem dormir e perdeu a empatia por si e pelos outros. No final do ano, o que era uma doença do foro psiquiátrico, passou a ser uma doença física e sentiu dores fortes que acabaram por interferir com o seu trabalho (66).

Depois de várias tentativas de recuperação, diagnósticos errados e ter recorrido inclusive à cannabis (que a ajudou com os problemas antigos), por fim, acabou por encontrar profissionais de saúde que, inclusive, arriscaram a sua carreira para mostrar que a psilocibina podia ser uma grande vantagem (66).

Referiu que experienciou uma “*bad trip*”, mas que foi facilmente auxiliada. Afirmou que chegou a estar pronta para deixar a profissão e que até sofreu de ideação suicida. No entanto, devido à terapia com a cannabis e, principalmente, com a psilocibina, conseguiu recuperar e voltar às suas atividades diárias. (66).

Um outro artigo (67) relata as perspetivas e experiências de doentes com DRT em tratamento com a psilocibina nos Países Baixos. Para isto, foram recrutados 8 mulheres e 3 homens, num ensaio clínico aleatório com dupla ocultação, sendo apenas realizada uma sessão com 1 dose (1, 10 ou 25 mg).

Foram analisados 3 pontos chave:

- 1- Desafios na criação da confiança e na gestão de expectativas;
- 2- Orientação na experiência;
- 3- Necessidade de tratamento mais duradouro.

No primeiro ponto, houve um doente que referiu que, apesar de já ter tomado antidepressivos, não sentiu quaisquer melhoras, o que o deixou ainda mais frustrado. A minoria mostrou-se reticente quando lhes foi apresentada a psilocibina, por esta ter a conotação negativa de “droga” (67).

Por um lado, alguns doentes afirmaram que durante a experiência, sentiram que não estavam a controlar tudo o que se passava, mas que se sentiam seguros pois tinham uma equipa em quem confiavam. Por outro lado, outros também se sentiram incomodados por estarem a ser minuciosamente observados. A música também foi mencionada como um ótimo condutor de sentimentos, sendo as mais tristes associadas a algo mais obscuro e as mais alegres, à esperança (67).

Finalmente, vários participantes demonstraram vontade de terem mais sessões com a psilocibina e referiram que a dose inicial mais baixa era mais vantajosa para as sessões seguintes, de forma a habituarem-se aos efeitos da psilocibina e ao que esta provocava em si mesmo (67).

No final, foi pedido que descrevessem a sua experiência e muitos afirmaram que nem conseguiam definir com palavras o que sentiram e que, efetivamente, precisaram de algum tempo para processar tudo o que aconteceu naquela sessão (67).

Alguns participantes sentiram que teria sido útil o apoio após a sessão, pois agora tinham as ferramentas e não sabiam como as aplicar no dia-a-dia. Já outros, aproveitaram a oportunidade e, inclusive, um voluntário mencionou que *“já não se odiava tanto”* e que *“agora já sabia o que tinha de fazer para resolver tudo [doença]”*, contudo, foi temporário e o sentimento depressivo voltou (67).

Com estes testemunhos foi possível ter uma visão do lado do doente (aquando da experiência com a psilocibina), incluindo o que se poderá melhorar em sessões futuras.

6 Análise SWOT sobre o uso da psilocibina

Como contributo para a sistematização dos aspetos que poderão ser considerados, em defesa ou contra o uso da psilocibina, é oportuno proceder a uma avaliação sumária, vulgarmente conhecida como análise SWOT (Forças/Fraquezas/Oportunidades/Ameaças, do acrónimo em inglês) (Tabela 3.3).

Esta análise consiste na identificação dos aspetos-chave fundamentais, que poderão, até aos dias de hoje, ser considerados como pontos fortes (*Strengths*) ou fracos (*Weaknesses*) - aspetos intrínsecos à psilocibina ou, ainda, como oportunidades (*Oportunities*) ou ameaças (*Threats*)- aspetos externos à psilocibina.

Tabela 3.3 Análise SWOT sobre o consumo de psilocibina como medicamento

	Fatores positivos	Fatores negativos
Fatores internos	<p><u><i>Strengths</i></u> (forças)</p> <p>Tem baixo potencial de dependência;</p> <p>Foram registadas poucas reações adversas graves;</p> <p>Uma sessão poderá ter efeitos terapêuticos imediatos;</p> <p>Há benefício em caso de doença com resistência ao tratamento.</p>	<p><u><i>Weaknesses</i></u> (fraquezas)</p> <p>É uma substância que ainda precisa de ser mais estudada;</p> <p>Existência de variabilidade;</p> <p>Sendo considerada uma droga, acaba por ter, inevitavelmente, uma conotação negativa (para algumas pessoas).</p>
Fatores externos	<p><u><i>Oportunities</i></u> (oportunidades)</p> <p>Pode ser uma alternativa para doenças que já não têm cura tradicionalmente;</p> <p>Está a haver uma pesquisa muito ativa sobre esta substância;</p> <p>A alteração da legislação poderá expandir o conhecimento da substância;</p> <p>Uso em terapias combinadas.</p>	<p><u><i>Threats</i></u> (ameaças)</p> <p>O seu consumo apenas poderá ser feito em ambiente controlado, o que implica a disponibilização de vários profissionais de saúde e formação especializada neste assunto;</p> <p>A regulação restritiva acaba por limitar o interesse e a realização de estudos.</p>

7 Conclusões

Atualmente, as doenças mentais são muito mais estudadas do que no passado. Por um lado, infelizmente, há cada vez mais pessoas a sofrerem com estas doenças, representando um enorme encargo para a saúde pública e implicando uma maior necessidade de dar respostas a todos os problemas associados. Por outro lado, felizmente, estas patologias são cada vez menos um tabu na sociedade e são vistas, de facto, como doenças.

A psilocibina é uma substância com ação psicadélica que demonstrou ter vários potenciais terapêuticos, sendo o principal no tratamento da depressão e ansiedade. No entanto, também apresenta vantagens no tratamento da perturbação obsessiva-compulsiva, perturbação de *stress* pós-traumático, de adições e até no tratamento da anorexia nervosa. Esta substância consegue, através do seu agonismo parcial do recetor da serotonina, promover alterações no humor e na consciência.

Apesar de a psilocibina estar ligada a um estigma (por ser uma droga e, por isso, ser associada a algo negativo), parece ter um bom perfil de segurança e tolerabilidade, quando bem administrada. Cada doente tem de ser avaliado individualmente e perceber se o benefício é superior ao risco. É necessário, também, garantir que a administração da psilocibina é sempre feita em local vigiado e, exclusivamente, para fins medicinais, com uma base científica por trás e com monitorização do doente. Além disso, deve ser seguida a regra, impreterivelmente, de garantir o consentimento informado do doente.

Perspetivando o futuro da psilocibina, será importante e benéfico se mais estudos forem realizados, com mais voluntários, especialmente nos tratamentos que apresentaram vantagens (por exemplo, no tratamento da anorexia nervosa), mas que ainda têm fraca base científica. Relativamente à aplicação no tratamento da depressão e ansiedade, parece estar num bom caminho, mas, também são necessários mais estudos, sobretudo a longo prazo. Constatou-se que é, igualmente, importante investigar melhor a parte de farmacodinâmica e farmacocinética.

A análise dos estudos que serviram de base à realização desta monografia permitiu concluir que a psilocibina pode ser uma opção quando já se esgotaram todas as possibilidades na farmacoterapia e não há melhorias. Tal como nos medicamentos, pode também apresentar algumas desvantagens, mas deverá ter-se sempre em conta a sua relação benefício/risco e o que será mais benéfico para o doente.

Referências Bibliográficas

1. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 1 de abril de 2016;68(2):264–355.
2. Ayahuasca - Alcohol and Drug Foundation [Internet]. [citado 21 de junho de 2024]. Disponível em: <https://adf.org.au/drug-facts/ayahuasca/>
3. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, et al. The therapeutic potential of psilocybin. *Molecules.* 1 de maio de 2021;26(10):2948.
4. Mushroom Observer: Observação 417062: *Psilocybe caerulescens* Murrill [Internet]. [citado 18 de maio de 2024]. Disponível em: <https://mushroomobserver.org/417062?q=1aXNX>
5. Sharma P, Nguyen QA, Matthews SJ, Carpenter E, Mathews DB, Patten CA, et al. Psilocybin history, action and reaction: A narrative clinical review. *Journal of Psychopharmacology.* 1 de setembro de 2023;37(9):849–65.
6. General History of the Things of New Spain by Fray Bernardino de Sahagún: The Florentine Codex. | Library of Congress [Internet]. [citado 26 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.loc.gov/item/2021667837/>
7. Maria Sabina - SafeJourney [Internet]. [citado 26 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.safejourney.pt/personalidades/2020/11/maria-sabina/>
8. Albert Hofmann - SafeJourney [Internet]. [citado 26 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.safejourney.pt/personalidades/2021/01/albert-hofmann/>
9. Cogumelos mágicos: Prevenção do consumo de substâncias estupefacientes – Polícia Judiciária [Internet]. [citado 30 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.policiajudiciaria.pt/cogumelos-magicos-prevencao-do-consumo-de-substancias-estupefacientes-2/>
10. DL n.º 15/93, de 22 de Janeiro [Internet]. [citado 30 de janeiro de 2024]. Disponível em: https://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=181&tabela=leis&so_miolo=
11. Resolução sobre o uso de Psicadélicos do Colégio de Psiquiatria – Ordem dos Médicos [Internet]. [citado 30 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://ordemdosmedicos.pt/resolucao-sobre-o-uso-de-psicadelicos-do-colegio-de-psiquiatria/>

12. Fundação Champalimaud vai estudar o uso de cogumelos mágicos em doentes paliativos [Internet]. [citado 9 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.dn.pt/3164134657/fundacao-champalimaud-vai-estudar-o-uso-de-cogumelos-magicos-em-doentes-paliativos/>
13. Psilocybin Laws in the United States: What You Need to Know [Internet]. [citado 7 de junho de 2024]. Disponível em: <https://harris-sliwoski.com/psilocybin-map/>
14. Change to classification of psilocybin and MDMA to enable prescribing by authorised psychiatrists | Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. [citado 30 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/news/media-releases/change-classification-psilocybin-and-mdma-enable-prescribing-authorised-psychiatrists>
15. MacCallum CA, Lo LA, Pistawka CA, Deol JK. Therapeutic use of psilocybin: Practical considerations for dosing and administration. *Front Psychiatry*. 1 de dezembro de 2022;13.
16. Bellman V. Review of Psilocybin Use for Depression among Cancer Patients after Approval in Oregon. *Cancers (Basel)*. 27 de abril de 2024;16(9):1702.
17. Gulyaeva N V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe. *Biochemistry (Moscow)*. 1 de março de 2017;82(3):237–42.
18. Brosnan JT, Brosnan ME. Glutamate: A truly functional amino acid. *Amino Acids*. setembro de 2013;45(3):413–8.
19. Lazur J, Hnatyk K, Kała K, Sułkowska-Ziaja K, Muszyńska B. Discovering the Potential Mechanisms of Medicinal Mushrooms Antidepressant Activity: A Review. *Antioxidants*. 1 de março de 2023;12(3):623.
20. Metaxa AM, Clarke M. Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 1 de maio de 2024;385:e078084.
21. Anxiety Disorders - National Institute of Mental Health (NIMH) [Internet]. [citado 9 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders>
22. Gattuso JJ, Perkins D, Ruffell S, Lawrence AJ, Hoyer D, Jacobson LH, et al. Default Mode Network Modulation by Psychedelics: A Systematic Review. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1 de março de 2023 [citado 16 de Maio de 2024];26(3):155–88. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36272145/>

23. 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. *New England Journal of Medicine*. 3 de novembro de 2022;387(18):1637–48.
24. Haikazian S, Chen-Li DCJ, Johnson DE, Fancy F, Levinta A, Husain MI, et al. Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 1 de novembro de 2023;329:115531.
25. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Atli M, Bennett JC, Croal M, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *J Affect Disord*. 14 de abril de 2023;327:120–7.
26. Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, Raison CL, Hutson PR. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 1 de fevereiro de 2020;284:112749.
27. Kelly JR, Crockett MT, Alexander L, Haran M, Baker A, Burke L, et al. Psychedelic science in post-COVID-19 psychiatry. *Ir J Psychol Med*. 1 de junho de 2021;38(2):93–8.
28. Heal DJ, Smith SL, Belouin SJ, Henningfield JE. Psychedelics: Threshold of a Therapeutic Revolution. *Neuropharmacology*. 15 de setembro de 2023;236.
29. Breakthrough Therapy | FDA [Internet]. [citado 27 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
30. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*. 1 de dezembro de 2016;30(12):1181–97.
31. ISCDD - Scales [Internet]. [citado 31 de março de 2024]. Disponível em: <https://iscdd.org/Resources.aspx>
32. Perturbação obsessiva-compulsiva - SPPSM [Internet]. [citado 13 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.sppsm.org/informemente/perturbacao-obsessiva-compulsiva/>

33. Pittenger C. The Pharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 1 de março de 2023;46(1):107–19.
34. Kelmendi B, Kichuk SA, DePalmer G, Maloney G, Ching THW, Belser A, et al. Single-dose psilocybin for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A case report. *Heliyon*. 1 de dezembro de 2022;8(12).
35. Diagnosis | Obsessive-Compulsive and Related Disorders | Stanford Medicine [Internet]. [citado 13 de abril de 2024]. Disponível em: <https://med.stanford.edu/ocd/about/diagnosis.html>
36. Khan I, Jaura TA, Tukruna A, Arif A, Tebha SS, Nasir S, et al. Use of Selective Alternative Therapies for Treatment of OCD. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:721–32.
37. Post-Traumatic Stress Disorder - National Institute of Mental Health (NIMH) [Internet]. [citado 8 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/post-traumatic-stress-disorder-ptsd>
38. Krediet E, Bostoen T, Breeksema J, van Schagen A, Passie T, Vermetten E. Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2020;23(6):385–400.
39. Zaretsky TG, Jagodnik KM, Barsic R, Antonio JH, Bonanno PA, MacLeod C, et al. The Psychedelic Future of Post-Traumatic Stress Disorder Treatment. *Curr Neuropharmacol*. abril de 2024;22(4):636–735.
40. The Bastiaans Method of Drug-Assisted Therapy [Internet]. [citado 8 de abril de 2024]. Disponível em: <https://maps.org/news-letters/v09n2/09203maa.html>
41. Khan AJ, Bradley E, O'Donovan A, Woolley J. Psilocybin for Trauma-Related Disorders. Em: *Disruptive Psychopharmacology*. 2022. p. 319–32.
42. Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, Baron T, Forcehimes AA, Laska E, et al. Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 de outubro de 2022;79(10):953–62.
43. van der Meer PB, Fuentes JJ, Kaptein AA, Schoones JW, de Waal MM, Goudriaan AE, et al. Therapeutic effect of psilocybin in addiction: A systematic review. *Front Psychiatry*. 9 de fevereiro de 2023;14:1134454.

44. Falk DE, O'Malley SS, Witkiewitz K, Anton RF, Litten RZ, Slater M, et al. Evaluation of Drinking Risk Levels as Outcomes in Alcohol Pharmacotherapy Trials: A Secondary Analysis of 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 1 de abril de 2019;76(4):374–81.
45. Melo P, Costa P, Quintas MJ, Sousa L, Franco JM. Desenvolvimento de método analítico para a quantificação de biomarcadores de etanol por LC-MS/MC [Internet]. [citado 23 de março de 2024]. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/43720/3/Poster%20Biomarcadores%20Etanol.pdf>
46. van der Meer PB, Fuentes JJ, Kaptein AA, Schoones JW, de Waal MM, Goudriaan AE, et al. Therapeutic effect of psilocybin in addiction: A systematic review. *Front Psychiatry*. 9 de fevereiro de 2023;14:1134454.
47. Tobacco use declines despite tobacco industry efforts to jeopardize progress [Internet]. [citado 23 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/16-01-2024-tobacco-use-declines-despite-tobacco-industry-efforts-to-jeopardize-progress>
48. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*. 1 de novembro de 2014;28(11):983–92.
49. Cotinina [Metabolito da nicotina] (urina) - Análise Clínicas - Germano de Sousa - Análises [Internet]. [citado 23 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.germanodesousa.com/en/clinical-analysis/30489/>
50. Piper ME, Bullen C, Krishnan-Sarin S, Rigotti NA, Steinberg ML, Streck JM, et al. Defining and Measuring Abstinence in Clinical Trials of Smoking Cessation Interventions: An Updated Review. *Nicotine & Tobacco Research*. 1 de julho de 2020;22(7):1098.
51. Cessação do tabagismo - Assuntos especiais - Manual MSD Versão Saúde para a Família [Internet]. [citado 23 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/assuntos-especiais/uso-de-tabaco/cessa%C3%A7%C3%A3o-do-tabagismo>

52. Downey AE, Chaphekar A V., Woolley J, Raymond-Flesch M. Psilocybin therapy and anorexia nervosa: a narrative review of safety considerations for researchers and clinicians. *J Eat Disord.* 1 de dezembro de 2024;12(1).
53. Spriggs MJ, Douglass HM, Park RJ, Read T, Danby JL, de Magalhães FJC, et al. Study Protocol for “Psilocybin as a Treatment for Anorexia Nervosa: A Pilot Study”. *Front Psychiatry.* 20 de outubro de 2021;12:735523.
54. Foldi CJ, Liknaitzky P, Williams M, Oldfield BJ. Rethinking Therapeutic Strategies for Anorexia Nervosa: Insights From Psychedelic Medicine and Animal Models. *Front Neurosci.* 4 de fevereiro de 2020;14:43.
55. Malcolm B, Thomas K. Serotonin toxicity of serotonergic psychedelics. *Psychopharmacology (Berl).* 1 de junho de 2022;239(6):1881–91.
56. Blei F, Dörner S, Fricke J, Baldeweg F, Trottmann F, Komor A, et al. Simultaneous Production of Psilocybin and a Cocktail of β -Carboline Monoamine Oxidase Inhibitors in “Magic” Mushrooms. *Chemistry - A European Journal.* 13 de janeiro de 2020;26(3):729–34.
57. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metab Rev.* 2 de janeiro de 2017;49(1):84–91.
58. Romeo B, Kervadec E, Fauvel B, Strika-Bruneau L, Amirouche A, Verroust V, et al. Safety and risk assessment of psychedelic psychotherapy: A meta-analysis and systematic review. *Psychiatry Res.* 1 de maio de 2024;335:115880.
59. Gashi L, Sandberg S, Pedersen W. Making “bad trips” good: How users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable experiences. *International Journal of Drug Policy.* 1 de janeiro de 2021;87:102997.
60. Wojtas A, Bysiek A, Wawrzczak-Bargiela A, Szych Z, Majcher-Maślanka I, Herian M, et al. Effect of Psilocybin and Ketamine on Brain Neurotransmitters, Glutamate Receptors, DNA and Rat Behavior. *Int J Mol Sci.* 16 de junho de 2022;23(12):6713.
61. Maćkowiak M. Psychedelics action and schizophrenia. *Pharmacological Reports.* 1 de dezembro de 2023;75(6):1350–61.
62. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology.* Em: *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology.* Springer International Publishing; 2018.

63. Cowan N. Working Memory Underpins Cognitive Development, Learning, and Education. *Educ Psychol Rev.* 6 de junho de 2014;26(2):197.
64. Gerber K, Flores IG, Ruiz AC, Ali I, Ginsberg NL, Schenberg EE. Ethical Concerns about Psilocybin Intellectual Property. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 9 de abril de 2021;4(2):573–7.
65. Smith WR, Sisti D. Ethics and ego dissolution: The case of psilocybin. *J Med Ethics.* 1 de dezembro de 2021;47(12):807–14.
66. Capitani, Lisa, Registered Nurse-Opposes-TMY-2. [citado 27 de abril de 2024]; Disponível em: <https://www.cga.ct.gov/2024/juddata/TMY/2024HB-05297-R000306-Capitani,%20Lisa,%20Registered%20Nurse-Opposes-TMY.PDF>
67. Brekkeema JJ, Niemeijer A, Krediet E, Karsten T, Kamphuis J, Vermetten E, et al. Patient perspectives and experiences with psilocybin treatment for treatment-resistant depression: a qualitative study. *Sci Rep.* 1 de dezembro de 2024;14(1):2929.