

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**“TERAPIAS PSICODÉLICAS”: DISCUSSÃO DOS RISCOS, BENEFÍCIOS E
DESAFIOS DO USO DE SUBSTÂNCIAS ALUCINÓGENAS PARA O
TRATAMENTO DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

Bruna Durante Vanin

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Maurício Yonamine

São Paulo

2020

SUMÁRIO

SUMÁRIO	1
LISTA DE ABREVIATURAS	2
1. INTRODUÇÃO	4
1.1 HISTÓRICO	4
1.2 MECANISMO DE AÇÃO	6
1.3 EFEITOS DOS PSICODÉLICOS CLÁSSICOS	9
2. OBJETIVO	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS	11
4. RESULTADOS	12
4.1 POSSÍVEL APLICAÇÃO TERAPÊUTICA	12
4.2 ASPECTOS REGULATÓRIOS	26
5. DISCUSSÃO	29
6. CONCLUSÃO	31
7. BIBLIOGRAFIA	32

LISTA DE ABREVIATURAS

FDA	Food and Drug Administration
DEA	Drug Enforcement Administration
LSD	Dietilamida do Ácido Lisérgico
MAPS	Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies
NIMH	National Institute of Mental Health
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptoms
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
GAF	Global Assessment of Functioning
BDI	Beck Depression Inventory
STAI-T	Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory - Trait
SHAPS	SnaithHamilton Pleasure Scale
HRS	Hallucinogen Rating Scale
5D-ASC	5-Dimension Altered States of Consciousness
SOCQ	States of Consciousness Questionnaire
5-HT _{2C}	Receptor de Serotonina 2C
5-HT _{1A}	Receptor de Serotonina 1A
5-HT _{2A}	Receptor de Serotonina 2A
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging

RESUMO

VANIN, B.D. **“Terapias psicodélicas”**: discussão dos riscos, benefícios e desafios do uso de substâncias alucinógenas para tratamento de transtornos psiquiátricos 2019. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, ano.

Palavras-chave: terapia psicodélica, alucinógenos, psicoterapia combinada, transtornos psiquiátricos, LSD, psilocibina.

INTRODUÇÃO: O uso de substâncias alucinógenas teve seu início há muitos séculos, sendo a primeira evidência datada de 5700 anos atrás por tribos mexicanas. Essas substâncias foram mais fortemente introduzidas ao mundo ocidental durante o século XIX. Já em meados do século XX uma gama de substâncias alucinógenas provenientes de plantas e fungos haviam sido descobertas e passavam a despertar maior interesse dos cientistas, sendo nessa época que nomes importantes para essa área, como Albert Hofmann, começaram a realizar experimentos com tais substâncias. Durante as décadas de 50 e 60, grande número de estudos clínicos com pacientes psiquiátricos foram conduzidos a fim de explorar suas aplicações terapêuticas, apresentando resultados positivos, principalmente em indivíduos com transtornos de ansiedade, depressão e também dependentes químicos, como alcoólatras. As décadas finais do século XX, porém, não foram tão favoráveis marcando um grande hiato neste desenvolvimento científico, devido à implementação de políticas e controles mais rígidos, bem como da instauração da chamada “guerra contra as drogas”. Após a virada do milênio, entretanto, houve a crescente retomada de interesse na exploração dos potenciais terapêuticos das substâncias alucinógenas, a ponto de registrar-se hoje o maior número de estudos clínicos sendo conduzidos ao mesmo tempo para esta área de pesquisa, apesar das barreiras legais e burocráticas. **OBJETIVO:** Discutir a potencialidade no tratamento de doenças psiquiátricas, principalmente transtornos de ansiedade e depressão por meio do uso de substâncias psicodélicas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Como ponto de partida para o desenvolvimento do projeto, serão compilados artigos científicos e textos de especialistas, por meio da busca em bases de dados científicos, com o auxílio das palavras-chave relacionadas ao tema em questão. Serão usados critérios como ano de publicação, idioma, disponibilidade na íntegra, para determinar a seleção dos artigos. **RESULTADOS ESPERADOS:** Destacar a relevância terapêutica das substâncias alucinógenas, desmistificando-as. Entender o contexto que cerca o desenvolvimento dessa área, suas limitações e dificuldades.

1. INTRODUÇÃO

1.1. HISTÓRICO

É sabido que o uso de substâncias alucinógenas teve seu início há muitos séculos, sendo a primeira evidência do uso de plantas com atividade psicotrópica de 5700 anos atrás por tribos indígenas da região nordeste do México (RUCKER et al., 2018). Essa prática, porém, não era restrita dessa região e por todo mundo uma grande variedade de plantas contendo substâncias com propriedades alucinógenas já era consumida por diversas tribos de diferentes etnias, principalmente com a finalidade de elevação do espírito em rituais espirituais (BYOCK, 2018).

Com o avanço da ciência e da tecnologia, tornou-se possível isolar tais substâncias ou até reproduzi-las em laboratório para estudar de forma mais direcionada e detalhada seus mecanismos de ação e propriedades ou até para caracterizar outras substâncias com estruturas similares. Na última década houve forte retomada no interesse pelos alucinógenos clássicos e sua potencial aplicação no tratamento de transtornos psiquiátricos, tendo como principais representantes as substâncias psilocibina/psilocina e a dietilamida de ácido lisérgico (LSD).

O LSD foi primeiro sintetizado, a partir do ácido lisérgico, por Albert Hofmann e Arthur Stoll em 1938, em laboratórios de uma grande indústria farmacêutica com o objetivo de ser utilizado na área de obstetrícia e ginecologia e para o tratamento de enxaqueca. Contudo, os resultados dos testes para essa aplicação foram insatisfatórios e a molécula deixada de lado (GROF, 1972). Em 1943, Hofmann decidiu retomar os estudos com a substância após uma revisão dos seus resultados iniciais, e acidentalmente ingeriu o LSD durante o processo de produção de uma nova amostra (RUCKER et al., 2018). Em 1958 o mesmo cientista conseguiu isolar pela primeira vez a psilocibina, um alcaloide de triptamina extraído do fungo psilocibe, mas também encontrado em inúmeras outras espécies de fungos (RUCKER et al., 2018).

Nessa época, terapeutas, psiquiatras e pesquisadores administraram pequenas quantidades dessas substâncias para milhares de indivíduos em inúmeros diferentes estudos clínicos, para o tratamento de condições como alcoolismo, ansiedade e depressão em pacientes com câncer terminal, obtendo já nessa época, resultados positivos e com poucos efeitos adversos. Um cenário muito animador para a época, uma vez que havia poucas alternativas médicas para tratamentos psiquiátricos (RUCKER et al., 2018; BYOCK, 2018).

No começo da década de 50, então, uma “primeira onda” de estudos clínicos relacionando substâncias alucinógenas ao tratamento de doenças psiquiátricas ocorria em lugares como Estados Unidos e Europa, em alguns casos sendo patrocinados até pelo *National Institute of Mental Health (NIMH)* (RUCKER et al., 2018).

Porém, paralelo a esse interesse científico, surgiu também o interesse recreacional. O uso de quantidades indiscriminadas e fora do ambiente sob controle médico cresceu de forma tão expressiva entre a população, principalmente jovens, durante o movimento denominado da “contracultura”, que os governos se viram obrigados à criação de políticas de proibições, que culminaram no entrada dessas substâncias para a Lista I da Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971 da Organização das Nações Unidas (RUCKER et al., 2018; BYOCK, 2018).

Caracterizadas como ilegais e descreditas de qualquer propriedade terapêutica ou medicinal, essas substâncias tiveram, no início da década de 70, seu uso e comercialização proibidos. Desta forma, impediu-se emprego em futuros estudos clínicos ou pesquisas, marcando assim um desaceleramento no desenvolvimento e obtenção de informações sobre sua ação nessa área e o início de um período “obscuro” no qual essas drogas foram marginalizadas e se instituiu a “guerra contra as drogas”, abrangendo essas e outras substâncias (BYOCK, 2018; DOBLIN et al., 2019).

Até o início dos anos 2000, permaneceu, então, adormecido esse campo de pesquisa, voltando à tona após a virada do milênio que veio acompanhada da discussão da real efetividade da chamada “guerra contra as drogas”, que vem cada vez mais tendo seus benefícios e prejuízos questionados (RUCKER et al., 2018).

Assim, vemos crescer novamente o interesse pelo potencial terapêutico dessas substâncias alucinógenas, principalmente em um contexto no qual aumenta cada vez mais o número de indivíduos refratários às terapias convencionais.

Dessa forma, apesar do grande obstáculo legal e burocrático envolvido em conseguir autorização para a utilização dessas substâncias em estudos clínicos para fins terapêuticos, vemos entidades como a *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS)*, o NIMH, entre outros, somar o maior número de estudo já conduzidos ao mesmo tempo sobre este assunto.

Neste trabalho será apresentado um panorama dos avanços conquistados nessa área, com um compilado dos resultados dos estudos mais recentes, bem como as dificuldades regulatórias por eles encontradas e as projeções para o futuro.

1.2. MECANISMO DE AÇÃO

A dietilamida do ácido d-lisérgico ou LSD e a psilocibina pertencem à classe dos psicodélicos clássicos ou alucinógenos clássicos. Embora o mecanismo exato de ação dessas substâncias ainda não esteja totalmente elucidado e detalhado, atualmente cientistas já podem afirmar que essas substâncias apresentam estrutura com similaridades à da molécula de serotonina (ilustrado nas figuras 1, 2 e 3 abaixo) e que os efeitos causados pela sua ingestão possuem relação com sua ação agonista ou parcialmente agonista sobre os receptores de serotonina, principalmente o subtipo 2A (5-HT_{2A}) no cérebro relacionado à sua atividade alucinógena, porém apresentando também atividade sobre outros subtipos, como 5-HT_{2C} e 5-HT_{1A} (presente em abundância em regiões límbicas como o hipocampo, áreas envolvidas na modulação das emoções e do afeto). (M. W. JOHNSON et al, 2019; NICHOLS, 2016; ROBIN L. CARHART-HARRIS et al, 2016)

Muitos estudos mostraram que os alucinógenos clássicos também podem atuar em outros receptores além dos serotoninérgicos, como por exemplo, receptores adrenérgicos e dopaminérgicos para o caso de administração de LSD em doses

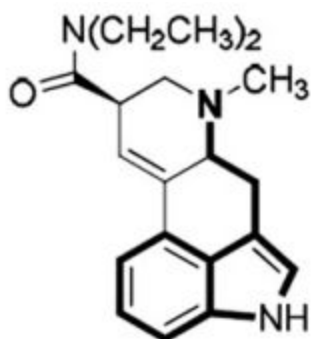
elevadas tendo ação agonista e antagonista em receptores dopaminérgicos D1 e D2, porém ainda sem grande esclarecimento de como essa interação possa estar relacionada com sua ação psicoativa. Para a psilocibina foi demonstrado em estudos com humanos que mediante sua ingestão há um aumento na liberação de dopamina (JOHNSON et al, 2019; NICHOLS,2016)

Outra variável que alguns cientistas consideram importante de ser levada em consideração, é a possibilidade do subconsciente e da personalidade do indivíduo terem um papel significativo nos efeitos causados e em sua intensidade, extrapolando as análises da ação dessas substâncias para além da farmacologia pura (GROF, 1975; BARR et al 1972; NICHOLS, 2016).

Para melhor elucidar todas essas questões, atualmente com o avanço dos equipamentos de captura de imagens do cérebro, é possível aliar esse recurso ao estudo dos efeitos causados no cérebro por essas substâncias. Por meio da análise da atividade cerebral de indivíduos após a administração dessas substâncias, muitos cientistas têm conseguido identificar as principais áreas envolvidas nos efeitos causados pelos alucinógenos e a forma como essas áreas são afetadas (NICHOLS, 2016).

O LSD é uma ergolina, da família dos alcalóides, resultante da condensação do ácido lisérgico com a dietilamida.

Figura 1: Estrutura da molécula de LSD

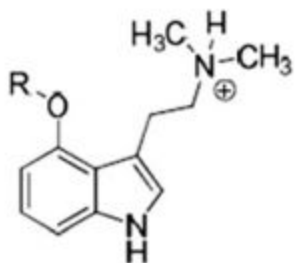


LSD

Fonte: retirado de NICHOLS, 2016.

A psilocibina é um alcaloide de triptamina extraído do fungo psilocibe, mas também encontrado em inúmeras outras espécies de fungos, após a ingestão a psilocibina é desfosforilada em seu metabólito ativo (psilocina).

Figura 2: Estrutura da molécula de psilocibina/psilocina

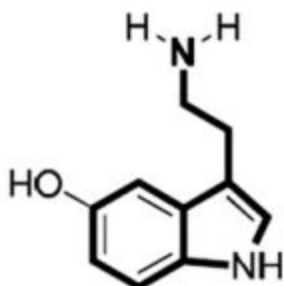


R = H; psilocin

R = PO₃H⁻; psilocybin

Fonte: retirado de NICHOLS, 2016

Figura 3: Estrutura da molécula de serotonina



Serotonin; 5-HT

Fonte: retirado de NICHOLS, 2016

1.3. EFEITOS DOS PSICODÉLICOS CLÁSSICOS

O primeiro indivíduo a experimentar os efeitos causados pela ingestão de LSD foi Albert Hofmann, o próprio cientista que o sintetizou, quando por acidente se intoxicou durante o processo de produção da molécula em 1943. Após o incidente, o cientista decidiu ingerir voluntariamente uma pequena quantidade da substância para confirmar se as mudanças de estado mental que havia sentido haviam sido, de fato, causadas pelo LSD (GROF, 1975).

Suas suspeitas foram confirmadas e mais uma vez sentiu os efeitos estranhos que haviam alterado seu estado de consciência anteriormente, descrevendo a experiência como estar em um mundo fantástico com emoções intensas, cores brilhantes e formas ondulantes (GROF, 1975).

Os efeitos causados pela ingestão dessas substâncias costumam se manifestar de 30 a 90 minutos após a administração e podem durar de 5 a 10 horas. A intensidade e durabilidade dos efeitos é dependente de variáveis como dosagem, via de administração, grau de resistência psicológica do indivíduo (susceptibilidade), presença

ou não estímulos recebidos enquanto a pessoa está sob efeito e o caráter desses estímulos (GROF, 1975).

O LSD pode ser considerado um psicodélico extremamente forte, é capaz de causar seus efeitos em humanos com concentrações mínimas da ordem de 20ug, podendo ser administradas em doses mais elevadas de até 2000 ug sem causar efeitos adversos detectáveis, segundo estudos. Já para a psilocibina a dose que causa efeitos em humanos está na faixa de 6 a 12mg (GROF, 1975).

A combinação dos efeitos experimentados com o uso dos alucinógenos clássicos leva a complexas mudanças em comportamentos afetivos, cognitivos e sensoriais/perceptivos (JOHNSON et al, 2019).

As manifestações podem ser de caráter fisiológicos: dilatação das pupilas, sensação de frio, aumento da temperatura corporal, aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, sudorese, dor de cabeça, e/ou de caráter psicológico, como medo, angústia, alucinações, sinestesia, modificação da noção do tempo vivido, modificação da noção do espaço, relaxamento, alterações das sensações do próprio corpo, modificações afetivas, exacerbação de emoções, conotação erótica e sensual (simbólica) e lucidez relativa (JOHNSON et al., 2019).

Relatos frequentes entre indivíduos que usaram LSD e/ou psilocibina são os de experiências místicas ou de mudança quântica. Experiência que é caracterizada pela sensação de unidade com um todo, pessoas e objetos, em conjunto com um senso de reverência das coisas bem como do valor da experiência propriamente dita (JOHNSON et al, 2019).

Esse tipo de relato data desde antigas civilizações indígenas, porém o termo mudança quântica foi introduzido recentemente a fim que caracterizar aquelas experiências que tem consequências que persistem mesmo após o término da experiência pontual, causando uma mudança pessoal profunda que afeta as emoções, comportamentos cognitivos e atitudes do indivíduo de forma definitiva (JOHNSON et al, 2019; KYZAR et al., 2017).

Essas experiências são comumente descritos como momentos de experiências religiosas, transcendentais, momentos transformadores e até momentos de epifania. São cientificamente interessantes e tem relevância para indivíduos que participam de estudos clínicos com psicodélicos com fins terapêuticos por serem experiências recorrentes que se mostram importantes para os resultados positivos e benéficos dessa alternativa e sua durabilidade (JOHNSON et al, 2019; KYZAR et al., 2017).

2. OBJETIVO

O presente trabalho propõe-se a compilar, analisar e discutir dados científicos referentes ao emprego das substâncias alucinógenas, LSD e psilocibina, como tratamento alternativo ou auxiliar para transtornos psiquiátricos como ansiedade, depressão.

O objetivo deste estudo é entender e expor o panorama atual, no que diz respeito às descobertas terapeuticamente relevantes e às principais limitações e dificuldades presentes para o desenvolvimento de estudos e obtenção de informações sobre a atuação dessas substâncias no organismo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a compilação dos dados necessários para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados textos e publicações de especialistas consultados em bases de dados científicos de livre acesso (como Scielo, PubMed, SciFinder, Google Scholar), site da MAPS, bem como revistas e jornais científicos, além de publicações oficiais do governo.

Para identificação e seleção das fontes de relevância para este trabalho foram utilizados os critérios de ano de publicação, dando preferência para as mais recentes,

relação do assunto com o tema em discussão, disponibilidade do texto na íntegra e idioma da escrita (inglês e português). Posteriormente as informações foram agrupadas por subtemas para facilitar a consulta, desenvolvimento do texto e referenciamento.

Para a pesquisa foram utilizados, além das palavras-chave já mencionadas anteriormente, termos como, LSD, psilocibina, ansiedade, depressão, entre outros.

4. RESULTADOS

4.1. POSSÍVEL APLICAÇÃO TERAPÊUTICA

Ansiedade e depressão são dois dos transtornos psiquiátricos mais comuns mundialmente, ambas as condições apresentam uma complexa gama de sintomas e níveis de intensidade. Embora muito se tenha avançado no que diz respeito aos tratamentos farmacológicos tradicionais para essas doenças, com o desenvolvimento de moléculas mais seletivas e que apresentam maior segurança aos pacientes, ainda existem uma série de contratempos e obstáculos que as acompanham, tais como efeitos colaterais, ineficácia dos fármacos, resistência inerente do indivíduo, desenvolvimento de tolerância, toxicidade relacionada à dose, potencial de abuso, entre outros (PENN AND TRACY, 2012; MUTTONI et. al, 2019; PACHER AND KECSKEMETI, 2004).

Por conta desse cenário a busca por terapias alternativas às tradicionais têm voltado os olhos de alguns cientistas para as substâncias psicodélicas, que haviam sido deixadas de lado na década de 70. Dessa forma, após um longo hiato nos estudos explorando as aplicações terapêuticas dos psicodélicos clássicos, finalmente no final do século XX e início do século XXI retomou-se o interesse por essa área.

Nos últimos anos inúmeros estudos têm sido conduzidos com o objetivo de desvendar e entender o impacto que o uso dos psicodélicos pode trazer para os

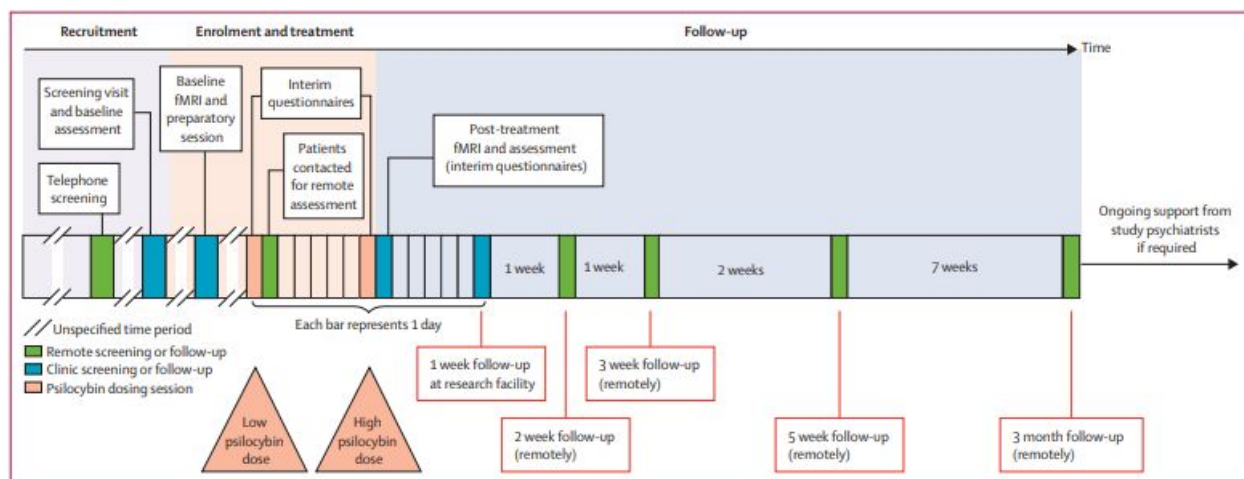
pacientes que as incorporam em seu tratamento, muitos apresentando resultados positivos e promissores.

Um exemplo é o estudo aberto conduzido por Carhart-Harris et al., em 2015, no qual foi avaliada a viabilidade, a segurança e eficácia do uso da psilocibina para o tratamento de 12 pacientes voluntários com graus de depressão variando entre moderado e severo e todos resistentes ao tratamento convencional disponível no mercado, ou seja, que não apresentaram melhoras dos sintomas mesmo após o tratamento com duas medicações antidepressivas de diferentes classes farmacológicas pelo período de pelo menos seis semanas do atual episódio depressivo (CARHART-HARRIS et al., 2016).

A severidade dos sintomas depressivos do paciente foi determinado pela avaliação clínica do psiquiatra principal responsável pela condução do estudo, com o auxílio de ferramentas como o *21-item HAM-D*, o *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), e o *Global Assessment of Functioning* (GAF), bem como da avaliação do próprio paciente, respondendo questionários, como o *16-item Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS)*, o *Beck Depression Inventory (BDI—original version)*, o *Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory, form 2, trait version only (STAI-T)* e o *SnaithHamilton Pleasure Scale (SHAPS)*, sendo a principal avaliação de eficácia do tratamento pautada na diferença de resultados obtidos no QIDS (CARHART-HARRIS et al., 2016).

O regime de tratamento do estudo foi desenhado conforme exposto na Figura 4. Nela podemos ver que há administração oral de duas doses de psilocibina (dose baixa inicial de segurança de 10mg e dose alta de tratamento de 25mg) para todos os pacientes com um intervalo de uma semana entre cada administração (CARHART-HARRIS et al., 2016)

Figura 4 - Cronograma de atividades do estudo



Fonte: extraído de CARHART-HARRIS et al., 2016.

Em cada uma das duas sessões de administração, o paciente foi dirigido a uma sala especial na qual foi deitado em uma cama e foi administrada a dose da droga sob supervisão de um psiquiatra e outros profissionais. Registros dos sinais vitais e dos efeitos psicoativos agudos da psilocibina observados pelos profissionais acompanhando o paciente foram feitos 5 minutos antes da administração e com frequência pré-determinada após a administração. Durante toda a experiência o psiquiatra, embora sempre disponível, interfere o mínimo possível e sempre de forma indireta para proporcionar ao paciente uma jornada interior profunda e quase ininterrupta. Após 6-7 horas da administração da dose, o paciente fez um registro da sua percepção dos efeitos da droga usando o “*Revised 11 dimension altered states of consciousness questionnaire (11D ASC)*” (CARHART-HARRIS et al., 2016).

No dia seguinte da dose de segurança o paciente faz uma consulta remota por telefone para acompanhamento de possíveis eventos adversos e para chegar o estado geral no paciente após a experiência. No dia seguinte da dose de tratamento o paciente retorna à clínica para um exame de imagem fMRI e para uma reavaliação do QIDS, STAIT-T e HAM-D (CARHART-HARRIS et al., 2016).

Uma semana após a dose de tratamento, os pacientes devem retornar à clínica para uma visita de acompanhamento onde todos os questionários da visita inicial são aplicados novamente e na qual o paciente tem a oportunidade de mais uma consulta com o seu psiquiatra (CARHART-HARRIS et al., 2016).

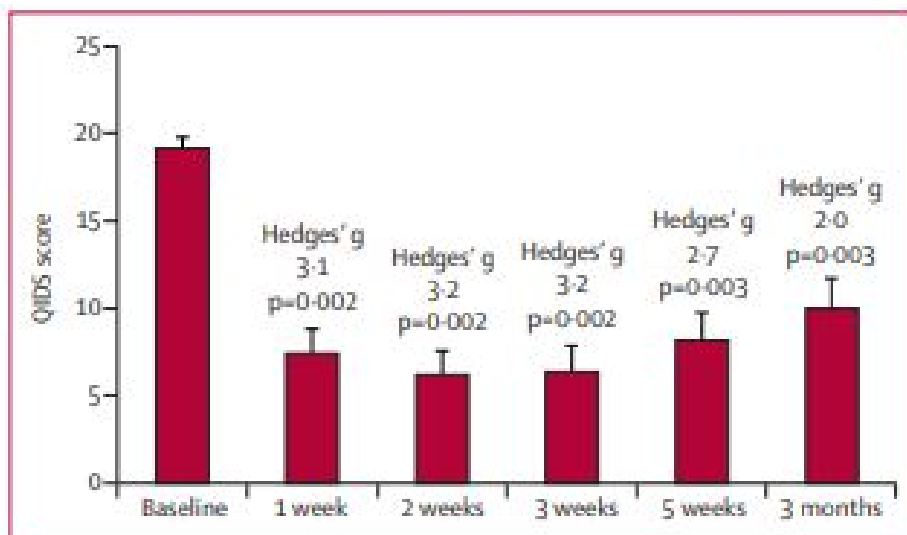
Os contatos protocolares seguintes de acompanhamento foram feitos remotamente por e-mail e o paciente respondeu novamente apenas o questionário QIDS. Finalmente no terceiro mês após a administração da dose de 25mg o paciente realizou visita de acompanhamento final na qual foram respondidos os questionários QIDS, BDI, STAIT-T e SHAPS (CARHART-HARRIS et al., 2016).

Após todos os dados coletados, os resultados do estudo mostraram de modo geral boa tolerância dos 12 pacientes para os efeitos da psilocibina, bem como nenhum registro de evento adverso sério ou inesperado. As manifestações iniciais dos efeitos foram observadas entre os primeiros 30 e 60 minutos da administração, tendo seu pico de 2 a 3 horas após e tendo duração máxima de até 6 horas em média (CARHART-HARRIS, 2016).

A análise dos resultados dos questionários aplicados nos diferentes períodos demonstrou que houve de fato uma melhora expressiva nos sintomas de todos os pacientes bem como a diminuição da severidade do quadro da maioria (CARHART-HARRIS et al., 2016).

Os valores do auto relato da severidade dos sintomas pelo QIDS de todos os pacientes mostrou, conforme ilustrado na figura 5, uma melhora geral nos sintomas, conseqüente redução do grau de severidade da depressão pela redução do *score* basal em comparação ao *score* de uma semana após a dose de 25mg, e o *score* de 3 meses depois do tratamento, mostrando que houve uma manutenção considerável dessa melhora mesmo após esse tempo (CARHART-HARRIS et al., 2016).

Figura 5 - Gráfico da severidade da depressão em relação ao tempo de tratamento baseado no QIDS.



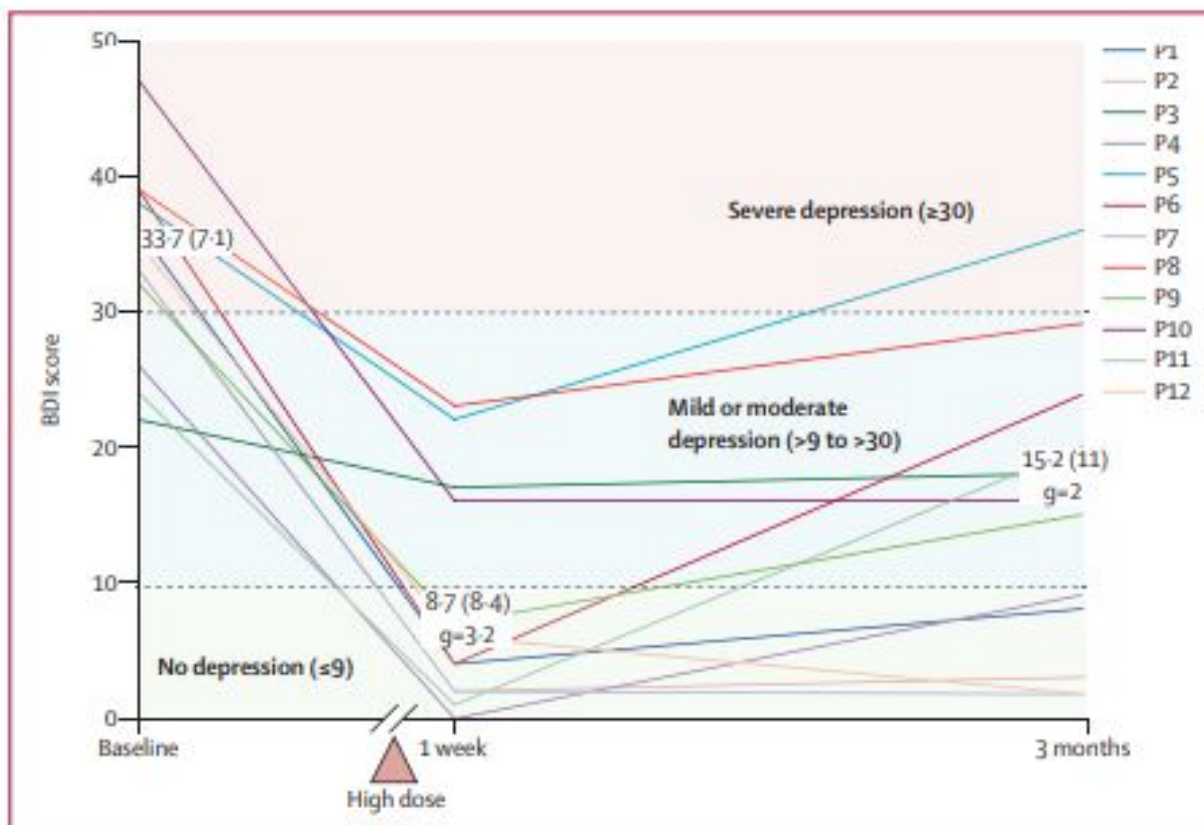
Fonte: Extraído de CARHART-HARRIS et al., 2016.

Na escala do QIDS, valores entre 16-20 indicam depressão severa, valores entre 11-15 indicam depressão moderada, valores entre 6-10 indicam depressão leve e valores inferiores a 5 indicam ausência de depressão. Interpretando os resultados expostos na figura 5 podemos notar que houve uma queda significativa do *score*, para valores inferiores a 10 que se mantiveram em considerável extensão pelos 3 meses subsequentes (CARHART-HARRIS et al., 2016).

Os resultados do BDI, expostos na Figura 6, confirmam os exposto acima, observando-se também por essa escala a melhora expressiva na primeira semana que se mantém em certa extensão pelos 3 meses subsequentes (CARHART-HARRIS et al., 2016).

Pela escala do BID considera-se a remissão da doença quando se obtém valores iguais ou inferiores a 9. Sendo assim, pelos dados exposto acima, podemos ver que dos doze pacientes, oito atingiram o estágio de remissão na primeira semana pós-tratamento, sendo que desses oito, cinco permaneceram nessa condição até o terceiro mês pós tratamento. (CARHART-HARRIS et al., 2016)

Figura 6 - Gráfico da severidade da depressão em relação ao tempo de tratamento baseado no BID.



Fonte: extraído de CARHART-HARRIS et al., 2016.

Apesar dos resultados serem animadores e indicarem que há validade em explorar essa possibilidade de terapia, os autores do estudo ressaltam que é importante que mais estudos mais detalhados sejam conduzidos, com uma amostra maior de indivíduo e com maior controle de todas as variáveis que possam influenciar um resultado positivo e comprometer a sua integridade.

Por isso posteriormente foi conduzida uma extensão a esse estudo, com a mesma equipe, a fim de aumentar o n de pacientes tratados. O protocolo seguido foi o mesmo já descrito, porém agora com duração total de 6 meses, e a população total do

estudo somou 20 pacientes, sendo que um decidiu não dar continuidade ao estudo não contribuindo assim para a coleta de alguns dados, totalizando dessa forma 19 pacientes para fins de análise da maioria dos dados. Os resultados foram obtidos e analisados por meio da aplicação dos mesmos questionários já descritos, tanto os aplicados pela equipe médica quanto os auto aplicados pelos pacientes, dando ênfase também para o QIDS e confirmaram as observações feitas no estudo inicial (CARHART-HARRIS et al., 2017).

Houve melhora dos sintomas e redução da severidade da depressão com nove pacientes atendendo critérios para resposta e remissão nas primeiras 5 semanas e resultados positivos se mantendo pelos períodos subsequentes de 3 e 6 meses. Não houve relato de eventos adversos sérios ou inesperados (CARHART-HARRIS et al., 2017a).

Apesar de todos esses dados e achados animadores, é importante ressaltar que se mantém a necessidade de se conduzirem mais estudos com uma maior população, com um grupo controle e com maior domínio e cautelosa e detalhada avaliação da possível influência que o ambiente, a música e a relação do paciente com os profissionais envolvidos no tratamento possa ter sobre o seu sucesso, uma vez que existe a hipótese de que quando o indivíduo está sob o efeito dessas substâncias fica mais sensível ao contexto no qual a experiência ocorre e à qualidade da relação com a pessoa mediando essa experiência, para que de fato se possa ter uma determinação mais robusta da eficácia do tratamento (CARHART-HARRIS et al., 2017).

Resultados promissores também foram obtidos em estudo com pacientes diagnosticados com câncer potencialmente fatal e depressão e/ou ansiedade em um estudo de 2016 de conduzido por GRIFFITHS et al. Para esse estudo com desenho de duas sessões, *cross-over*, duplo-cego foram randomizados 56 pacientes e avaliados mudança nos sintomas da depressão, ansiedade, qualidade de vida, bem como mudanças a curto e longo prazo nos hábitos e atitudes dos pacientes, após administração de uma dose baixa (1 mg/70 kg), que teria o papel de um controle por

acreditar-se que essa dosagem não apresente atividade significativa, contra uma dose alta (22 mg/70 kg) de psilocibina (GRIFFTHS et al, 2016).

Os pacientes foram randomizados em dois grupos, um grupo recebeu a dose baixa na primeira sessão e a dose alta na segunda e o outro grupo recebeu a dose alta na primeira sessão e a dose baixa na segunda. A primeira sessão ocorreu aproximadamente 1 mês após a entrada no estudo, 5 semanas depois realizou-se a segunda sessão e o estudo teve duração de aproximadamente 9 meses para cada participante. Foram coletados dados clínicos importantes por meio de questionários padrão para depressão e ansiedade para avaliação de mudanças dos sintomas logo após a entrada no estudo (basal), após cada sessão, aproximadamente 5 semanas após cada sessão, aproximadamente 6 meses após a segunda sessão (acompanhamento de 6 meses) (GRIFFTHS et al, 2016).

Foram realizadas consultas com os profissionais que os acompanharam nas sessões (monitores) no período inicial, após cada sessão e nos períodos entre cada sessão. Durante as sessões os pacientes foram colocados em um ambiente controlado, relaxante, com música e os monitores mantiveram uma postura indireta, interrompendo o mínimo possível a experiência do paciente, servindo mais como um apoio caso necessário, além de serem o tempo todo acompanhados por dois monitores. Nos encontros após as sessões havia total liberdade para a experiência ser discutida a fundo (GRIFFTHS et al, 2016).

Sinais vitais e avaliações por parte dos monitores do comportamento e humor do pacientes foram registrados com frequência pré-determinada durante a sessão. Após a resolução dos efeitos os pacientes foram instruídos a responder 4 questionários o *Hallucinogen Rating Scale (HRS)* (Strassman et al., 1994), o *5-Dimension Altered States of Consciousness (5D-ASC)* (Dittrich, 1998), o *Mysticism Scale (Experience-specific 9-point scale)* (Hood et al., 2001, 2009) e o *States of Consciousness Questionnaire (SOCQ)* (GRIFFTHS et al., 2006; GRIFFTHS et al, 2016).

Um acompanhamento com familiares, amigos e colegas de trabalho foi feito no início do estudo logo antes da primeira sessão, logo após a segunda sessão e 6 meses

após a segunda sessão para compor os dados de mudanças nos comportamentos e humor dos pacientes. Com a mesma frequência foi feita uma avaliação de espiritualidade do paciente por meio de questionários como o *FACIT-Sp*, do *Spiritual-Religious Outcome Scale* e o *Faith Maturity Scale*, todos autoaplicados (GRIFFTHS et al., 2016).

Ao final do estudo não foram observados eventos adversos sérios ou inesperados. Os resultados mostraram que com a administração de apenas uma dose alta de psilocibina, para ambos os grupos, de modo geral, houve uma melhora dos sintomas de depressão e/ou ansiedade e melhora na qualidade de vida, aceitação da morte, otimismo, significado da vida, com efeitos que se mantiveram em alguma extensão pelos 6 meses subsequentes em quase 80% dos pacientes e em quase 60% foi possível observar a remissão da depressão e/ou ansiedade (GRIFFTHS et al., 2016).

A relação com os relatos de experiências místicas e espiritualidade observados durante primeira a sessão com os efeitos duradouros percebidos nas análises 5 semanas após a experiência confirmam hipóteses levantadas em estudos anteriores de que a ocorrências dessas experiências místicas durante as sessões aumentam a probabilidade das mudanças de humor, comportamento e atitudes percebidas serem mais duradouras. Com os dados deste estudo foi possível observar que pacientes que relataram experiências místicas e espirituais mais fortes apresentaram resultados que se estenderam por mais tempo (GRIFFTHS et al., 2016).

Em 2014, GASSER et al. revisou os resultados de um estudo concluído em 2012 avaliando a aplicação do LSD para o tratamento de ansiedade associada ao diagnósticos de doenças potencialmente fatais em um estudo duplo-cego de fase II controlado por placebo. Foram incluídos 12 participantes no estudo, dos quais 11 nunca haviam tido nenhum contato com LSD.

Aleatoriamente alocados em dois grupos diferentes os participantes receberam ou uma dose oral de 200ug de LSD ou um dose oral 20ug de LSD (administrado em caráter de placebo ativo, com o objetivo de produzir efeitos detectáveis, porém muito

leves a ponto de não interferirem de forma direta que facilitasse o processo terapêutico) (GASSER et al., 2014).

Em cada sessão o paciente foi dirigido a uma sala de ambiente relaxante, com música e iluminação que o induzisse a uma introspecção e autopercepção, estimulando e facilitando processamento emocional e autoconhecimento. Pela maior parte das 8 horas de duração, os terapeutas interagiram o mínimo possível com o participante, engajando em conversas mais elaboradas apenas por um curto período de tempo. Após as sessões experimentais, os participantes passavam 3 consultas psicológicas com duração de 60 a 90 minutos para discutir as experiências vividas a fim de aprofundar o processo terapêutico e as impressões do paciente com relação à experiência (GASSER et al., 2014).

Foram realizadas ao todo duas sessões experimentais com administração de LSD ou placebo ativo, 3 sessões terapêuticas sem uso de medicação e uma avaliação de acompanhamento 2 meses depois da administração da última dose. Após o término desse período de tratamento o cego era quebrado e os pacientes que haviam recebido o placebo ativo poderiam passar para um braço de tratamento aberto de mesmo desenho recebendo agora 200ug de LSD (GASSER et al., 2014).

Foi realizada uma avaliação de acompanhamento 12 meses após a última sessão experimental para cada paciente, levando em conta os prazos individuais tanto daqueles que terminaram a experiência no período cego quanto daqueles que passaram para o período aberto (GASSER et al., 2014).

Não foram observados eventos adversos sérios e nem eventos adversos comumente associados ao uso de LSD como “*bad trips*” (ansiedade prolongada), eventos psicóticos, ou desordens perceptivas (*flashbacks*) (GASSER et al., 2014).

O desfecho primário do estudo era a medição do estado e traços de ansiedade por meio da escala (*State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*). Para os pacientes que receberam a dose experimental de 200ug tanto no período cego quanto no período aberto foi observada uma melhora do estado geral de ansiedade caracterizada pela redução da pontuação na escala STAI. Esse resultado se mostrou estável pelo período

de follow-up de 12 meses. Observou-se também que essa diminuição na pontuação da escala STAI se mostrou mais substancial após a segunda sessão experimental, sugerindo que seriam necessárias pelo menos duas sessões com uma dose de 200ug para se obter os efeitos observados (GASSER et al., 2014).

Outra aplicação que também tem sido explorada é a para o tratamento de dependências químicas, principalmente o alcoolismo e o tabagismo. Um estudo aberto conduzido por Johnson et al. em 2014, com uma população de 15 indivíduos refratários aos tratamentos convencionais (medicamentos e terapêutico) mostrou resultados muito promissores, com resultados de abstinência de 80% dos participantes 6 meses após a data alvo de parada e subsequente abstinência de 60% dos participantes 2.5 anos após a data alvo de parada. O tratamento experimental contou com uma administração de 20mg/70Kg de psilocibina na data de parada pré-determinada e duas administrações de 30mg/70kg, a primeira duas semanas após a data de parada e a terceira oito semanas após a data de parada (JOHNSON et al., 2019).

Os pacientes passaram por 10 sessões semanais de terapia comportamental no período das 10 semanas que se seguiram após a primeira administração experimental na data pré-determinada de parada. Mesmo sem um grupo controle os resultados desse estudo se mostraram mais promissores com taxas de abstinências bem mais elevadas do que as observadas pelo mesmo período de tempo com as terapias convencionais (normalmente inferiores ou iguais a 35% nos 6 primeiros meses) (JOHNSON et al., 2019).

Novamente, como já documentado em estudos para depressão e ansiedade, aqueles participantes que relataram experiências místicas mais intensas apresentaram melhores resultados (JOHNSON et al., 2019).

Para o tratamento do alcoolismo, a psilocibina também se mostrou eficaz em um estudo com 10 participantes que receberam até duas doses orais da substância. A primeira dose de 0,3mg/kg administrada após 24 horas sem consumo de álcool e a segunda de 0,4mg/kg administrada quatro semanas depois. Já após a primeira sessão, as porcentagem de dias com consumo de álcool e dias com consumo elevado de álcool

reduziram substancialmente em comparação com os dados coletados na fase de seleção antes do início do tratamento. Ainda após 36 semanas esses números se mantiveram expressivamente inferiores aos relatados antes do início do tratamento. Novamente aqui, foi observada uma importante relação da intensidade e qualidade da experiência mística vivida durante a primeira sessão experimental com a redução do consumo de álcool (JOHNSON et al., 2019; BOGENSCHUTZ et al., 2015).

A fim de se entender mais a fundo como o cérebro se comporta sob efeito dessas substâncias em complemento ao estudo de 2017 Carhart-Harris e sua equipe registraram as respostas cerebrais dos participantes por meio de exames de imagem de ressonância magnética funcional (ou *functional magnetic resonance imaging - fMRI*), com o registro do fluxo sanguíneo cerebral (ou *cerebral blood flow - CBF*) e da conectividade funcional em estado de repouso (ou *resting-state functional connectivity - RSFC*) dependente do nível de oxigênio no sangue (ou *blood oxygen-level dependent - BOLD*) logo antes e um dia depois da administração da dose de tratamento de 25mg de psilocibina de 16 dos 19 pacientes que completaram o estudo (CARHART-HARRIS et al., 2017).

Estudos anteriores sugeriam que nos dias que se seguem após o uso de substâncias psicodélicas instaura-se no sujeito uma fase denominada de “*after-glow*”, caracteriza pela melhora do humor e redução do estresse. Buscando registrar as mudanças cerebrais que poderiam estar relacionadas com essa fase de “*after-glow*” e consequentemente com os resultados positivos da terapia determinou-se a captura de imagens no dia após a administração da dose de tratamento (CARHART-HARRIS et al., 2017).

Para a representação dos efeitos de longo prazo considerou-se o tempo de 5 semanas após o tratamento por ser o ponto no qual os resultados dos QIDS voltam a subir em metade dos pacientes e o fato de que até esse ponto os pacientes não fizeram uso de nenhuma outra medicação para depressão além da substância em teste (CARHART-HARRIS et al., 2017).

As imagens obtidas mostram uma significativa relação entre a redução no fluxo sanguíneo cerebral na amígdala e a melhora do estado depressivo (redução dos sintomas) entre a seleção e o pós-tratamento (CARHART-HARRIS et al., 2017).

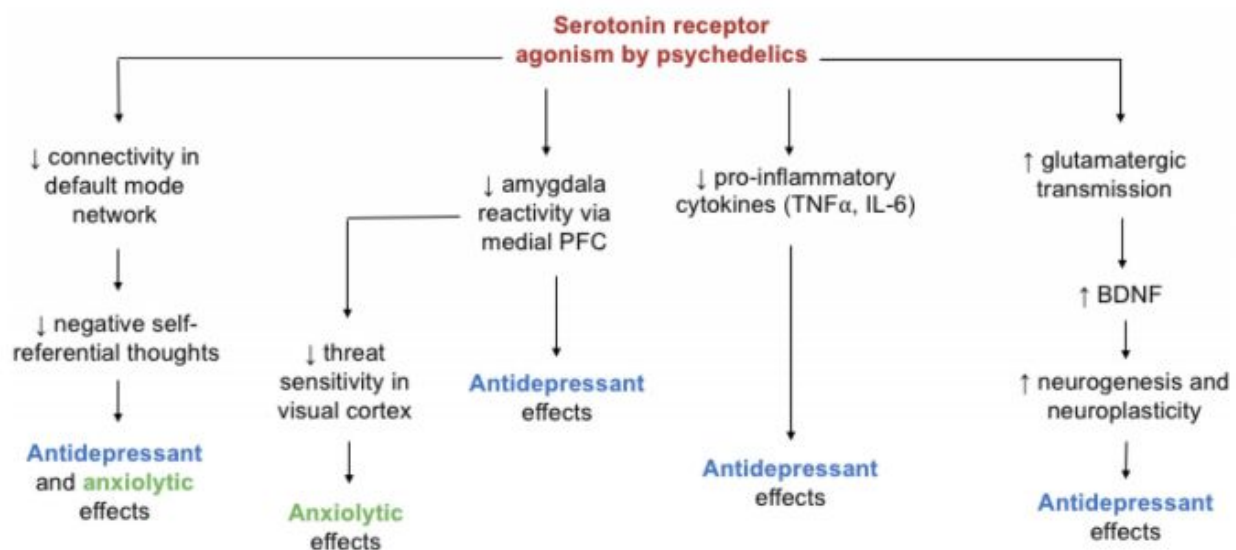
Em indivíduos que se mantiverem responsivos ao tratamento após 5 semanas foi observado um aumento na conectividade funcional cerebral em repouso na rede de modo padrão, bem como diminuições específicas na conectividade funcional cerebral entre o córtex pré-frontal ventromedial e o córtex parietal inferior-lateral, embora essa mudança não tenha mostrado correlação direta com a melhora dos sintomas depressivos, mostrou-se importante na previsão da durabilidade do tratamento, uma vez que essa diferença foi observada de forma muito mais significativa nos pacientes ainda responsivos após 5 semanas do que naquele não responsivos (CARHART-HARRIS et al., 2017).

Além disso, a diminuição da conectividade funcional cerebral em repouso no córtex parahipocampal pré-frontal observada também pode ser relacionada com a previsão da durabilidade do tratamento, uma vez que essa diferença foi observada de forma muito mais significativa nos pacientes ainda responsivos após 5 semanas do que naquele não responsivos (CARHART-HARRIS et al., 2017).

Kraehenmann et al., em 2016, também observou que pode existir uma provável relação entre a modulação da amígdala pela psilocibina e o processamento emocional favorecendo uma percepção positiva dos estímulos externos. Nota-se que a psilocibina possui uma ação inibitória sobre a amígdala, diminuindo a reatividade a imagens e estímulos negativos, ou seja diminuindo seu processamento e melhorando o processamento de estímulos positivos o que leva ao estado positivo que observamos.

As interações e efeitos do agonismo serotoninérgico causados pelos psicodélicos expostos acima podem ser observadas de forma resumida na Figura 7.

Figura 7 - Resumo dos inúmeros mecanismos neurobiológicos dos psicodélicos com atividade antidepressiva e ansiolítica por meio da ação agonista em receptores de serotonina.



Fonte: extraído de MUTTONI et al., 2019

4.2. RISCOS RELACIONADOS AO USO COM FINS TERAPÊUTICOS

Quando falamos de uso de psicodélicos clássicos devemos considerar os riscos envolvidos com sua administração. Em sua totalidade, apresentam maior preocupação quando utilizados em um ambiente não controlado e sem algum monitoramento e acompanhamento médico. Doses muito elevadas sem nenhuma supervisão médica profissional podem acarretar em consequências mais desagradáveis como um quadro ansioso, disforia, confusão mental exacerbada, delírios agudos levando a um mal estar no indivíduo e configurando as chamadas “*bad trips*”, podendo levar a acidentes ou comportamentos perigosos que não tem a chance de serem contornados ou controlados, justamente por estarem desassistidos (JOHNSON et al. 2019).

Em contrapartida, ao introduzirmos doses adequadas em ambiente seguro e medicamente supervisionado e controlado obtemos de modo geral resultados que apontam para uma segurança considerável dessas substâncias nesse contexto de administração. Os pacientes tendem a apresentar boa tolerância e relatar eventos adverso que não fogem do esperado em intensidades aceitáveis e esperadas, que se resolvem em sua grande maioria ao final da sessão, além de não contemplarem

eventos adversos sérios dignos de preocupações (CARHART-HARRIS, 2016; CARHART-HARRIS, 2017; GRIFFTHS et al., 2016; JOHNSON et al., 2019; GASSER et al., 2014).

Os eventos mais comumente relatados pelos pacientes em diferentes estudos foram episódios transitórios de desconforto psicológico de variados tipos (podendo incluir, ansiedade, confusão mental, episódios de paranoia transitória de curta duração exclusivamente durante a exposição e de intensidade em sua maioria leve ou moderada), episódios transitórios de dores de cabeça, que algumas vezes duravam até dois dias após a exposição, enjoos leves ou moderados de duração transitória durante e exposição, episódios de emese (em alguns casos considerado como algo catártico e parte da experiência pelos pacientes), aumento de pressão arterial que não chegou a ser clinicamente significativa nem apresentar critério para necessidade de intervenção médica. Pouquíssimos relatos de experiências negativas, como ocorrência de “bad trips” ou flashbacks, ou mudanças perceptivas persistentes (CARHART-HARRIS, 2016; CARHART-HARRIS, 2017; GRIFFTHS et al., 2016; JOHNSON et al., 2019; GASSER et al., 2014).

Outra evidência importante é a de não apresentar potencial de abuso e conseqüentemente não apresentar risco de causar a dependência química, tanto em modelos animais quanto em estudos com humanos. Muito pelo contrário, conforme exposto acima estudos evidenciam resultados positivos no uso dessas substâncias no auxílio do tratamento de vícios como alcoolismo e até outras drogas (CARHART-HARRIS, 2016; SURAVI, 2016; MUTTONI et al., 2019).

4.3. ASPECTOS REGULATÓRIOS

No contexto da década de 70, diante do crescente uso indiscriminado com fins recreacionais pela população e a instaurada “guerra contra as drogas”, os psicodélicos clássicos, junto com tantas outras substâncias, foram incluídos na Lista I da Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971 da Organização das Nações Unidas. Substâncias incluídas nessa lista são descreditadas de qualquer propriedade

para uso médico por serem consideradas com potencial de abuso e não terem segurança e eficácia comprovadas para aplicação terapêutica (CARHART-HARRIS AND GOODWIN, 2017; CALDERON et al., 2018).

Essa classificação tem dificultado o estudo dessas substâncias e a produção do conhecimento dos mecanismos de ação, detalhes sobre os efeitos e possíveis aplicações clínicas, porém não as impedem. Nos últimos anos pesquisadores de países como Reino Unido, Canadá, e principalmente Estado Unidos, tem conseguido aprovação de seus órgãos reguladores para a realização de estudos clínicos com essas substâncias (DOBLIN et al., 2019; CALDERON et al., 2018; RUCKER et al., 2017).

De modo geral, para que um medicamento seja aprovado pelos órgão reguladores e possa ser comercializada é necessário que passe e seja aprovado em uma série de testes. Os ensaios clínicos são o momento final para essa aprovação e podem ser divididos em quatro fases. Estudos de fase I são aqueles realizados para avaliar segurança em pequenas populações saudáveis (sem diagnóstico da condição com indicação para aquele tratamento) e de forma aberta, ou seja, sabe-se o que o indivíduo está tomando. Estudos de fase II são conduzidos em populações de pacientes um pouco maiores para avaliar segurança e viabilidade inicial, podendo ser de regime cego ou aberto. A partir dos dados obtidos nessa fase desenham-se os estudo de fase III, aplicados em populações de pacientes ainda maiores também avaliando segurança e eficácia, já com maior foco para a última. É nessa fase que a aprovação para comercialização é concedida mediante resultados suficientemente robustos com evidências concretas de que o tratamento é seguro e eficaz (RUCKER et al., 2017).

Finalmente, os estudos de fase IV são conduzidos, uma vez que já se tem a comercialização do medicamento, com um grande número de pacientes a fim de detectar possíveis eventos adversos raros ou efeitos do tratamento que não puderam ser detectados nos estudo de fase III devido sua menor escala. Para o estudo do uso de psicodélicos com objetivo terapêutico não é diferente e devem passar por todas essas fases também mediante aprovações dos órgãos reguladores locais (RUCKER et al., 2017).

Atualmente os psicodélicos estão sob avaliação em estudos de fase II, mas com o grande número de resultados promissores e cada vez mais robustos, já se tem estudos de fase III em desenvolvimento. Um extenso conhecimento dos efeitos e eventos adversos tem sido registrado, a coleta desses dados são importantes para que se tenha uma boa base de dados para comprovar a segurança e conseguir avançar com a aprovação dos estudos de fase III (RUCKER et al., 2017).

Por conta de sua restritiva classificação e regulamentação são necessárias extensas documentações para que se consiga a aprovação dos órgãos reguladores locais para que o estudo possa de fato acontecer. É necessária uma licença para processar e administrar substâncias da Lista I, além de comprovação de infraestrutura e protocolos de segurança adequados e satisfatórios, capazes de garantir a integridade dos procedimentos e que os devidos fins serão cumpridos dentro das leis locais. Além disso, nos Estados Unidos, por exemplo, a equipe envolvida na condução da pesquisa precisa ser registrada e aprovada pelo DEA (*Drug Enforcement Administration*), órgão responsável por controlar e supervisionar a classificação das substâncias e seu uso em pesquisas e demais segmentos burocráticos necessários (DOBLIN et al., 2019; CALDERON et al., 2018; RUCKER et al., 2017).

Porém esse cenário parece estar melhorando, nos últimos anos. Nos Estados Unidos, por exemplo, apesar das restrições, o FDA tem aprovado um número cada vez maior de estudos avaliando as aplicações terapêuticas dos psicodélicos e instituições como a MAPS tem ganhado força e visibilidade. Já existem, inclusive, substâncias contidas na Lista I, como o MDMA, que tiveram estudos de fase III aprovados, conduzido pela MAPS o estudo tem previsão de conclusão em 2021 (DOBLIN et al., 2019; CALDERON et al., 2018; RUCKER et al., 2017; MAPS).

Notícias como essa indicam um futuro animador e deixam os pesquisadores com a esperança da aceitação da relevância dos potenciais terapêuticos, aprovação para comercialização e possível reclassificação das preparações estudadas reduzindo assim as dificuldades relacionadas a todo o processo (DOBLIN et al., 2019; CALDERON et al., 2018; RUCKER et al., 2017).

5. DISCUSSÃO

Como já mencionado anteriormente depressão e ansiedade são dois dos transtornos psiquiátricos mais comuns no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que existem no mundo mais de 350 milhões de pessoas afetadas pelo diagnóstico de depressão, em suas diferentes formas e graus, porém estima-se que até 60% dessa população não é tratada de forma eficaz. Seja por intolerância ao tratamento, não aderência por conta de efeitos adversos, refratariedade inerente do indivíduo, entre outros (MUTTONI et al., 2019).

Transtornos de ansiedade são muito comuns em pacientes com diagnósticos de doenças potencialmente fatais, tendo uma incidência de aproximadamente 40% em pessoas com esse tipo de diagnóstico. Merece atenção especial, que muitas vezes não é recebida deixando o paciente sem um tratamento farmacológico e/ou psicológico efetivo. Não há um protocolo oficial para o tratamento e controle dos sintomas emocionais e psicológicos causados pelo diagnóstico de doenças potencialmente fatais e muitos pacientes relatam que não obtêm sucesso no alívio dos sintomas com os tratamentos disponíveis (GASSER et al.,; MUTTONI et al., 2019).

A gama de antidepressivos disponível no mercado atualmente é composta por substâncias que tem como princípio ativo aumentar os níveis de serotonina, norepinefrina e/ou dopamina por diferentes mecanismos. A primeira geração desses compostos é representada por antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase, já sua última geração tem como principal agente os inibidores seletivos da recaptura de serotonina, que apresentam maior seletividade e segurança. As principais questões relacionadas a esses medicamentos são sua alta toxicidade, severidade e incidências de eventos prolongados, e em muitos casos ineficácia (PENN AND TRACY, 2012; MUTTONI et. al, 2019; PACHER AND KECSKEMETI, 2004).

Em virtude desse cenário os estudos com psicodélicos clássicos se mostra uma boa alternativa para atender aos pacientes que não conseguem obter alívio dos sintomas de depressão e ansiedade com os tratamentos convencionais.

Apesar de toda a burocracia, regulamentação e estigma que ainda existe com relação a essas substâncias, nos últimos anos tem aumentado a quantidade de estudos sendo conduzidos e aprovados para execução, bem como a aceitação e reconhecimento dentro da comunidade científica da relevância terapêutica dessas substâncias e o avanço nos estudos que estão caminhando cada vez mais para passos adiante no caminho da aprovação de uma nova terapia.

Os estudos apontam para uma baixa toxicidade e alta segurança, uma vez que todos os eventos adversos registrados estavam dentro do esperado, sem relatos de eventos adversos sérios, e todos se resolveram com o término do efeito das drogas. Além de também não apresentarem risco de dependência, uma vez que não interferem de forma expressiva com as vias dopaminérgicas e noradrenérgicas. Sendo assim, se apresentam cada vez como uma terapia potencialmente segura e eficaz guardada a necessidade de um ambiente seguro e controlado para mediar sua administração (CARHART-HARRIS, 2016; CARHART-HARRIS, 2017; GRIFFTHS et al., 2016; JOHNSON et al., 2019; GASSER et al., 2014; NICHOLS, 2004).

Em todos os estudos analisados foi observada uma melhora pontual dos sintomas, melhora geral do quadro, além de alterações comportamentais e mais profundas relacionadas a essência do indivíduo mesmo após apenas duas sessões experimentais e com efeitos duradouros pelo período de até meses em alguns casos. Importante ressaltar também, que todos observaram alguma relação entre experiências místicas por parte dos pacientes com a eficácia do tratamento, apontando para uma importância da qualidade e intensidade dessas vivências com a amplitude e durabilidade dos resultados. (CARHART-HARRIS, 2016; CARHART-HARRIS, 2017; GRIFFTHS et al., 2016; JOHNSON et al., 2019; GASSER et al., 2014; NICHOLS, 2004).

Muito ainda precisa ser descoberto sobre o exato mecanismo de ação dessas substâncias e a forma como sua complexa atividade se dá. Alguns estudo já foram capazes de relacionar o aumento ou diminuição da atividade de certas áreas do cérebro com a melhora do estado depressivo bem como a durabilidade desses efeitos (CARHART-HARRIS et al., 2017b; KRAEHENMANN et al., em 2016).

6. CONCLUSÃO

Os psicodélicos clássicos têm como principal mecanismo de ação o agonismo dos receptores de serotonina, principalmente do subtipo 5-HT_{2A}. Além disso, cada vez mais tem sido elucidada a complexa interação que tem de ativação ou inibição de diferentes áreas do cérebro que em conjunto desencadeiam os efeitos característicos causados por sua administração.

Tem se mostrado, em estudos de fase II até o momento, seguro e eficaz para o tratamento não só de doenças como depressão e ansiedade, mas também no tratamento de dependências químicas e no auxílio da ansiedade relacionada ao diagnóstico de doenças potencialmente letais. Quando administradas em conjunto com um acompanhamento e apoio psicoterapêutico é observada melhora dos sintomas e do estado geral do indivíduo, com durabilidade significativa após poucas sessões.

Apesar de toda a burocracia, regulamentação e estigma que ainda existe com relação a essas substâncias, nos últimos anos tem aumentado a quantidade de estudos sendo conduzidos e aprovados para execução, bem como a aceitação e reconhecimento dentro da comunidade científica da relevância terapêutica dessas substâncias. Deixando um panorama positivo e animador para os próximos anos, com a continuidade dos estudos e formação de uma base de dados robusta que ajude a avançar para a elaboração de estudos de fase III e quem sabe o desenvolvimento de fato de uma terapia alternativa aprovada pelas autoridades.

7. BIBLIOGRAFIA

ANVISA. **PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 15 ago. 2019.

BOLSTRIDG. *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. **Psychopharmacology**, EUA, v. 1, n. 1, p. 235-399, nov./2017.

BYOCK, Ira. Taking Psychedelics Seriously. **Journal of Palliative Medicine**, EUA, v. 21, n. 4, p. 1-2, abr./2018.

CALDERON, S.N, HUNT, J., KLEIN M. A regulatory perspective on the evaluation of hallucinogen drugs for human use. **Elsevier**, EUA, v. 142, n. 1, p. 135-142, nov./2017.

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. **PNAS**, EUA, v. 109, n. 6, p. 2138-2143, fev./2012.

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. **The Lancet**, EUA, v. 3, n. 1, p. 619-627, mar./2016.

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. **Nature**, EUA, v. 1, n. 1, p. 1-11, out./2017.

CARTA CAPITAL. **O Brasil entra no mapa da medicina psicodélica.**

DOBLIN, R. E. *et al.* The Past and Future of Psychedelic Science: An Introduction to This Issue. **Journal of Psychoactive Drugs**, EUA, v. 51, n. 2, p. 93-97, mai./2019.

GASSER, P. *et al.* Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, EUA, v. 202, n. 7, p. 513-520, jul./2014.

GONZÁLEZ-MAESO, J. *et al.* Transcriptome Fingerprints Distinguish Hallucinogenic and Non Hallucinogenic 5-Hydroxytryptamine 2A Receptor Agonist Effects in Mouse Somatosensory Cortex. **The Journal of Neuroscience**, EUA, v. 23, n. 26, p. 8836-8843, out./2003.

GRIFFITHS, R. R. *et al.* Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. **Journal of Psychopharmacology**, EUA, v. 30, n. 12, p. 1181-1197, jan./2016.

GROF, Stanislav. **Realms of The Human Unconscious**: Observations from LSD Research. 1. ed. EUA: The Viking Press, 1975. p. 1-1.

JOHNSON, M. W. *et al.* Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. **Pharmacology & Therapeutics**, EUA, v. 197, n. 1, p. 83-102, jan./2018.

J.H.RUCKER, James; ILIFF, Jonathan; J.NUTT, David. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. **Neuropharmacology**, EUA, v. 142, n. 4, p. 200-2018, set./2018. JOHNSON, Matthew W., GRIFFITHS, Roland. R. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. **Neurotherapeutics**, EUA, v. 14, p. 734-740, jun./2017.

KARGBO, Robert. Psilocybin Therapeutic Research: The Present and Future Paradigm. **Medical Chemistry Letters**, EUA, p. 399-402, mar./2020.

KRAEHENMANN, R. *et al.* The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. **NeuroImage: Clinical**, EUA, v. 11, p. 53-60, jan./2016.

KYZAR, E. J. *et al.* Psychedelic Drugs in Biomedicine. **CellPress**, EUA, v. 38, n. 11, p. 992-1005, nov./2017.

MUTTONI, S. *et al.* Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. Elsevier. **Journal of Affective Disorders**, EUA, v. 258, n.14, p. 11-24, jan./2019.

NICHOLS, David E.. Psychedelics. **Pharmacological Reviews**, EUA, v. 68, p. 264-355, mai./2016.

PACHER, Pal; KECSKEMETI, Valeria. Trends in the Development of New Antidepressants. Is there a Light at the End of the Tunnel?. **National Institute of Health**, EUA, v. 11, n. 7, p. 925-943, abr./2004.

PATRA, Suravi. Return of the psychedelics: Psilocybin for treatment resistant depression. **Asian Journal of Psychiatry**, EUA, v. 24, p. 51-52, ago./2016.

PENN, Elizabeth; TRACY, Derek K. The drugs don't work? Antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, EUA, v. 2, n. 5, p. 179-188, jan./2012.

depression. **Asian Journal of Psychiatry**, EUA, v. 24, p. 51-52, ago./2016.
PENN, Elizabeth; TRACY, Derek K. The drugs don't work? Antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, EUA, v. 2, n. 5, p. 179-188, jan./2012.
PORTAL DA CÂMARA DOS DEPUTADOS. **DECRETO Nº 79.388, DE 14 DE MARÇO DE 1977.**

PUBCHEM. **3,4-Methylenedioxymethamphetamine.**

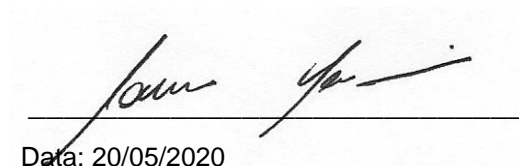
PUBCHEM. **Lysergide.**

REVISTA GALILEU. **Terapia psicodélica.**



Data: 20/05/2020

Bruna Durante Vanin



Data: 20/05/2020

Prof. Dr. Maurício Yonamine