

Psilocibina no Manejo da Depressão e Ansiedade: Uma Revisão Integrativa de Evidências Científicas

Psilocybin in the Management of Depression and Anxiety: An Integrative Review of Scientific Evidence

Ana Paula Dalmagro¹, Aline Bianca Montibeler², Michele Alberton Andrade³

RESUMO

A psilocibina é um alcaloide conhecido na história devido aos seus efeitos psicodélicos através da ativação serotoninérgica e, nos últimos anos, têm-se vislumbrado seu uso para o tratamento de transtornos mentais com fisiopatologia não totalmente conhecida e dificuldades com tratamentos farmacológicos convencionais, como a depressão e ansiedade. Diante do exposto, o objetivo da pesquisa é revisar as evidências pré-clínicas e clínicas presentes na literatura científica sobre o uso de psilocibina para transtornos de humor. Optou-se por uma revisão integrativa nas bases de dados como PubMed, ScienceDirect, LILACS e SciELO com o uso dos DECs psilocibina, depressão e ansiedade combinados pelo termo booleano “e”, resultando em 23 artigos analisados. Quanto aos estudos pré-clínicos, os efeitos comportamentais da psilocibina parecem ser dose-dependentes e desencadear alterações bioquímicas importantes como aumento de fatores neurotróficos e ativação do receptor 5-HT_{2A}. Já nos estudos clínicos, observa-se uma melhora importante nos sintomas de depressão e/ou ansiedade, mesmo após uma única dose administrada, além da baixa incidência de efeitos adversos graves. Entretanto, vários estudos apresentam limitações sérias que necessitam investigadas futuramente para tornar a psilocibina uma opção de fato viável aos pacientes com transtornos mentais.

Palavras-chave: Psilocibina. Psicodélicos. Depressão. Ansiedade.

ABSTRACT

Psilocybin is an alkaloid known for its psychedelic effects by activating serotonin receptors and there is growing interest in using psilocybin to treat mental disorders such as depression and anxiety, which are not fully understood and difficult to treat with conventional medications. This research aims to review the evidence from preclinical and clinical studies on the use of psilocybin for mood disorders. We conducted an integrative review using databases such as PubMed, ScienceDirect, LILACS, and SciELO with the search terms psilocybin, depression, and anxiety, resulting in an analysis of 23 articles. Preclinical studies indicate that the behavioral effects of psilocybin depend on the dosage and lead to significant biochemical changes, including increased neurotrophic factors and activation of the 5-HT_{2A} receptor. Clinical studies show significant improvements in symptoms of depression and anxiety, even after a single dose, with a low incidence of severe adverse effects. However, many studies have limitations that need further investigation to establish psilocybin as a viable option for patients with mental disorders.

Keywords: Psilocybin. Psychedelics. Depression. Anxiety.

¹ Curso de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento – PUC-RS. Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Regional de Blumenau. E-mail: anap.dalmagro@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6969-7473.

² Graduanda do curso de farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Regional de Blumenau. E-mail: montibeler.alinebianca@gmail.com. ORCID: 0009-0001-4262-4458.

³ Professora orientadora. Curso de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento – PUC-RS. Curso de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento – PUC-RS. E-mail: michele.andrade@pucrs.br. ORCID: 0000-0001-8373-6440.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM), designado genericamente como “depressão”, acomete cerca de 5% da população mundial com prevalência em mulheres (6%) e pessoas acima de 60 anos (5,7%). Ainda de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) ¹ é uma das principais condições ligadas ao suicídio, uma condição que mata mais de 800.000 pessoas ao ano. Já a ansiedade, o transtorno mental mais comum conforme a estimativa da OMS publicada em 2019, é a mais comum das desordens mentais e atinge cerca de 301 milhões de pessoas a nível global. O Brasil configura-se como o quinto país com maior índice de pacientes com depressão e ocupa a primeira colocação em um ranking global quanto aos acometidos por ansiedade. Sabe-se que estes transtornos são subdiagnosticados na população em geral e acredita-se que a pandemia por COVID-19 culminou em uma piora drástica nessas estatísticas. ²

A fisiopatologia do TDM parece envolver fatores como predisposição genética, eventos traumáticos no decorrer da vida e/ou alterações fisiológicas que ainda são conflitantes. A teoria que primeiro buscou explicar o TDM é a monoaminérgica, que postula a diminuição dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina – principalmente – além de dopamina. Modernamente e após o desenvolvimento de vários estudos, notou-se que pacientes com depressão tem diminuição de fatores neurotróficos como o BDNF, aumento de estresse oxidativo, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e aumento de mediadores inflamatórios na circulação. Essa heterogeneidade de informações reflete na variedade de sintomas experimentados por pacientes com depressão: anedonia, falta de interesse por atividades que antes lhe despertavam atenção, diminuição ou aumento abrupto do peso corporal, perturbações no ritmo circadiano, dentre outros. ³⁻⁵

Já com relação à ansiedade, poucas evidências científicas estão disponíveis para entender sua fisiopatologia. Entretanto, o quadro caracterizado por pensamentos acelerados, dificuldade de concentração, sentimento constante de medo, irritabilidade e insônia parece ser fruto de uma hipoconectividade entre a amígdala e córtex pré-frontal, além de uma hiper-reatividade da amígdala e hipofunção do córtex pré-frontal. Uma regulação ineficiente do sistema GABAérgico também parece estar subjacente ao quadro de ansiedade generalizada, tendo em vista que o GABA (ácido gama-aminobutírico) é o principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC). Alguns estudos

ainda postulam a hiperfunção do eixo-HHA, estresse oxidativo e mediadores inflamatórios em excesso nos pacientes com TAG.⁶⁻⁸

Coincidentemente, as evidências mais recentes acerca da fisiopatologia do TDM e ansiedade corroboram com a existência de um quadro de comorbidade entre ambos os transtornos. O uso de medicamentos tradicionalmente antidepressivos também é considerado o tratamento padrão-ouro para pacientes com ansiedade a longo prazo, além dos benzodiazepínicos serem indicados a pacientes com TDM e sintomas ansiosos; com destaque para os ISRS (Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina), ISRSN (Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina e Noradrenalina), antidepressivos atípicos (que modulam o sistema serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico). Os antidepressivos citados anteriormente desencadeiam importantes reações como ausência de melhora do quadro até cerca de 4 semanas após início do tratamento, ineficiência em cerca de 30-50% dos pacientes, dentre outros; já os benzodiazepínicos são contraindicados para idosos, comprometem a memória e desencadeiam sensação de torpor.⁹⁻¹¹

A psilocibina, um alcaloide serotoninérgico extraído do gênero *Psilocybe*, é um metabólito conhecido da humanidade há séculos devido ao seu efeito alucinógeno. Por volta de 1950, começaram outras pesquisas quanto às propriedades possivelmente medicinais dessa molécula, mas as pesquisas encontraram importantes restrições por muitos cientistas terem receio quanto aos reais efeitos da molécula sob o SNC dos humanos. Até o momento, seu mecanismo de ação parece envolver o receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}, mas permanece não totalmente elucidado.¹²⁻¹³

Diante do contexto apresentado, é imperativo a pesquisa e desenvolvimento de novos agentes farmacológicos com potencial antidepressivos e ansiolítico, além de estratégias que possam mitigar os efeitos adversos e de compostos já conhecidos. Isso posto, a atual pesquisa tem como objetivo analisar os estudos pré-clínicos e clínicos disponíveis na literatura científica quanto ao potencial antidepressivo e/ou ansiolítico da psilocibina.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A abordagem metodológica utilizada para responder ao objetivo da pesquisa é a revisão integrativa da literatura científica, que consiste em um abrangente levantamento de dados para definir conceitos, revisar as teorias e evidências e analisar criticamente os

problemas metodológicos.¹⁴⁻¹⁶ Conforme preconizado pelos autores citados, identificou-se o problema e foi elaborada uma pergunta norteadora para analisar uma lacuna da literatura acerca do tema: “Há evidências científicas pré-clínicas e clínicas sobre o uso de psilocibina para o tratamento de depressão e/ou ansiedade?”.

Para a busca dos dados foram utilizadas as bases de dados PubMed (serviço do *U. S. National Library of Medicine*), ScienceDirect, LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) e SciELO (Scientific Electronic Library Online); com a combinação dos termos presentes no DECS (Descritores em Ciências da Saúde) “psilocibina”, “depressão” e “ansiedade” e uso do operador booleano “e”. Já a coleta de dados foi realizada em português, inglês e espanhol, a partir de artigos publicados nos últimos 10 anos. Os dados obtidos foram separados em “evidências pré-clínicas e clínicas” após exclusão de revisões sistemáticas e/ou metanálises, relatos de caso isolado e literatura cinzenta ou que não contribuíssem para responder ao objetivo da pesquisa. Os resultados obtidos foram organizados em uma tabela e discutidos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As estratégias de busca estabelecidas para responder à pergunta norteadora foram aplicadas conforme o mencionado anteriormente, o que resultou em 257 artigos compilados. Mediante a leitura dos resumos dos mesmos, foram utilizadas 23 pesquisas para construir a revisão integrativa, sendo 5 sobre evidências pré-clínicas e 18 acerca de evidências clínicas, organizadas na tabela 1:

Tabela 1. Artigos selecionados com evidências pré-clínicas e clínicas que subsidiam informações para responder à questão norteadora

Estudos pré-clínicos	
Autor e ano	Principais resultados
Jefsen et al., 2020 ¹⁷	90 minutos após uma única administração intraperitoneal (i.p.) de psilocibina intervalos de doses entre 0,5 até 20 mg/Kg, os ratos foram eutanasiados e investigada a regulação da expressão de proteínas pré-frontocorticais e hipocampais. O alcaloide rapidamente regulou a expressão de fatores neurotróficos nessas regiões.
Pacheco et al., 2023 ¹⁸	Ratos machos e fêmeas foram testados quando à flexibilidade cognitiva após a administração de 1 mg/Kg do psicodélico. A execução das tarefas demonstrou que os animais apresentaram aumento da capacidade cognitiva e o efeito foi dependente da disponibilidade do receptor 5-HT2A.
Tabaka et al., 2023 ¹⁹	Através de uma comparação de substâncias com potencial psicodélico e antidepressivos comuns (como fluoxetina e imipramina), foi constatado um efeito tipo-antidepressivo após administração aguda via i.p. em baixas doses, dependente do receptor 5-HT2A. Já o efeito tipo-ansiolítico não foi perdido mediante pré-exposição dos camundongos ao antagonista do receptor.

Harari et al., 2024 ²⁰	A psilocibina induziu comportamento tipo-ansiolítico e tipo-ansio gênico de maneira dose-dependente em camundongos machos administrados via i.p. e testados de forma aguda. Também foi notada alteração na expressão da proteína c-Fos na amígdala ou hipocampo dos animais conforme a dose.
Wotjas et al., 2024 ²¹	Em uma comparação entre os efeitos de cetamina e psilocibina em ratos, os pesquisadores expuseram dois grupos a 2 e 10 mg/Kg do alcaloide – respectivamente – em uma única oportunidade por via subcutânea. Foram constatados efeitos ansiolíticos e aumento da densidade dos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos no núcleo accumbens e hipocampo, além de liberação de GABA e acetilcolina.

Estudos clínicos	
Autor e ano	Principais constatações
Carhart-Harris et al., 2016 ²²	Apesar dos testes serem conduzidos em uma amostra pequena de 12 indivíduos (6 homens e 6 mulheres), foram constatados efeitos importantes sobre os episódios moderados a graves de TDM dos pacientes. Além disso, cerca de 58% da amostragem manteve a resposta após 3 meses e 42% permaneceram em remissão.
Griffiths et al., 2016 ²³	51 pacientes com câncer e sintomas de TDM e/ou TAG receberam doses baixas (1 ou 3 mg/70 Kg ou 22 a 33 mg/70 Kg) de psilocibina e foram acompanhados durante seis meses. Efeitos adversos significativos não foram registrados e as crises de depressão/ansiedade foram controladas em 83% e 78%, respectivamente, dos indivíduos durante o tempo observado.
Ross et al., 2016 ²⁴	Em um grupo de indivíduos com câncer e sintomas de TDM e/ou TAG, ocorreu exposição à 0,3 mg/Kg de psilocibina e eles foram monitorados por 6 meses. Alterações imediatas na percepção de vida e nos sintomas dos transtornos mentais foram relatadas, o que perdurou durante o período da pesquisa em mais da metade do grupo.
Malone et al., 2018 ²⁵	Artigo secundário ao supracitado, traz relatos de quatro participantes sobre as suas experiências individuais com o uso de psilocibina.
Roseman; Nutt; Carhart-Harris, 2018 ²⁶	Estudo complementar à Carhart-Harris (2016), procuram explicar a melhora na autopercepção dos sintomas de depressão, ansiedade e experiências místicas em usuários expostos à 25 mg do alcaloide.
Agin-Liebes et al., 2020 ²⁷	Cerca de 3,2 a 4,5 após a administração de psilocibina (ver Ross et al. e Malone et al.), o mesmo grupo de pesquisa avaliou se os pacientes ainda vivos permaneciam com a remissão dos sintomas. Surpreendentemente, 71 a 100% dos pacientes mencionaram mudanças positivas de vida e não se enquadravam mais aos sintomas de TDM e/ou TAG.
Anderson et al., 2020 ²⁸	18 homens homossexuais acima de 50 anos e diagnosticados com HIV antes de 1996, compuseram o grupo teste que recebeu 0,36 mg/Kg de psilocibina em uma única administração. Os participantes também foram acompanhados por psicoterapia e, após três meses, não foram constatados efeitos adversos severos e com melhora na autopercepção quanto ao seu sofrimento devido à desmoralização por serem portadores do vírus.
Stauffer et al., 2020 ²⁹	Artigo do mesmo grupo de pesquisa ao supracitado, menciona os dados sociodemográficos dos 18 homens e a evolução ao longo dos três meses de acompanhamento quanto aos sintomas de depressão e/ou ansiedade.
Kaertner et al., 2021 ³⁰	81 pessoas com sintomas de TDM e/ou TAG aceitaram responder o questionário proposto pelos pesquisadores sobre suas percepções quanto ao uso de psicodélicos e, posteriormente, foram convidados a usarem microdoses de psilocibina, por exemplo. Os resultados mostram que os efeitos foram mais pronunciados naqueles indivíduos que expressaram expectativas positivas quanto à abordagem.
Rootman et al., 2021 ³¹	A pesquisa comparou 4050 usuários de microdoses de psicodélicos (os denominados “microdosers”) com 4635 indivíduos usuários de doses superiores. A psilocibina é o psicodélico de uso a 3486 dos indivíduos e os motivos apontados para a exposição foram sintomas de ansiedade, depressão e estresse. A melhora na sintomatologia dos pacientes foi mais evidente nos <i>microdosers</i> .
Becker et al., 2022 ³²	27 participantes do estudo foram pré-tratados com placebo ou escitalopram, um inibidor seletivo de recaptção de serotonina, para tentar mitigar os efeitos da administração de psilocibina 25 mg, especialmente no primeiro dia. A estratégia mostrou que o ISRS não reduziu os efeitos na mente no indivíduo (como dissociação), mas controlou efeitos adversos menos importantes, a pressão arterial e dilatação da pupila provocados pelo alcaloide.
Corrigan et al., 2022 ³³	99 usuários dos serviços de saúde mental da Irlanda foram questionados quanto às suas percepções para uso da psilocibina: notou-se que a maioria da amostra aprova seus estudos com finalidade terapêutica para transtornos mentais e dores crônicas.

Raison et al., 2022 ³⁴	2510 indivíduos responderam a um questionário online sobre o uso de psicodélicos e 1256 indivíduos apontaram sua experiência com psilocibina. Os principais motivos para uso foram sintomas de depressão e/ou ansiedade.
Goodwin et al., 2023 ³⁵	Em um relato de fase II quanto ao desenvolvimento de COMP360 (formulação sintética do alcaloide), 233 participantes receberam uma única dose de 1, 10 ou 25 mg; além de acompanhamento com psicoterapia. Após 3 meses, o grupo tratado com 25 mg apresentou melhora nos sintomas de depressão e ansiedade.
Nayaq et al., 2023 ³⁶	Uma amostra de 2833 pacientes foi questionada eletronicamente quanto aos seus propósitos em um possível uso de psilocibina e, destes, 72 pessoas apontaram buscar alternativas de tratamento para os transtornos de humor e vício em etanol.
Raithatha et al., 2023 ³⁷	Sabe-se que alguns indivíduos, após a administração de psilocibina, demonstram efeitos psicodélicos por até 6 horas, mas seus benefícios terapêuticos podem perdurar por até 6 meses. Os autores sintetizam novas moléculas para tentar contornar essa inconveniência e obtiveram alguns resultados promissores após testes <i>in vitro</i> e ensaios pré-clínicos.
Von Rotz et al., 2023 ³⁸	27 indivíduos diagnosticados com depressão foram submetidos à 0,215 mg/Kg de psilocibina ou placebo em uma única exposição. Os sintomas de depressão apresentaram melhora significativa após avaliação de questionários pré-estruturados.
Breeksema et al., 2024 ³⁹	Os autores avaliaram 11 pacientes com depressão resistente ao tratamento e submeteram os mesmos à psilocibina nas doses de 1, 10 ou 25 mg. Uma análise qualitativa apontou que a confiança nos pesquisadores e no tratamento, bem como a disponibilidade de se entregar à experiência, são fatores cruciais para o sucesso dos efeitos promovidos pelo alcaloide.

Fonte: dados da pesquisa (2025).

A primeira pesquisa elencada determinou a capacidade de regular a síntese e expressão de proteínas cerebrais por psilocibina, mais precisamente nas regiões do córtex pré-frontal e hipocampo, foram investigadas por Jepsen et al. (2020) ¹⁷: diferentes grupos de ratos receberam o alcaloide nas doses de 0,5, 1, 2, 4, 8, 14 e 20 mg/Kg, via i.p. Decorridos 90 minutos, os animais foram eutanasiados e as regiões cerebrais analisadas quanto a proteínas como Egr4, Fosb, Il1b e mais. Em ambas as estruturas, os autores apontam que encontraram um número importante de alvos do psicodélico, como aquelas proteínas que estimulam a síntese de fatores neurotróficos. Importante, a indução da expressão gênica foi mais pronunciada no córtex pré-frontal dos animais, mas não foram testados os efeitos a longo prazo.

A exposição aguda de ratos e ratas a 1 mg/Kg de psilocibina por via i.p. promoveu uma melhora da flexibilidade cognitiva dos animais testados a partir do teste de aprendizagem reversa e transferência de tarefas. O efeito foi mediado pelos receptores 5HT2A e 5HT2C, pois a pré-exposição dos animais à quetanserina (um antagonista dos mesmos) reverteu os efeitos; entretanto, o SB242084 (um antagonista seletivo 5-HT2C) não influenciou nestes efeitos comportamentais. Os autores inferem que, após testagem de efeitos cognitivos em modelos com maior tempo de exposição, a psilocibina seria capaz de mitigar os sintomas do TDM e auxiliar na melhora da cognição dos indivíduos.¹⁸

Vários tipos de drogas psicodélicas com ação no sistema serotoninérgico foram testados por Tabaka e colaboradores (2023)¹⁹ como cetamina e psilocibina, e os resultados foram comparados com imipramina e fluoxetina. De especial interesse para esta revisão integrativa, diferentes grupos de camundongos receberam por via intraperitoneal 1,5, 2 ou mg/Kg do alcaloide e, 24 horas após, foram submetidos a testes comportamentais. No design experimental proposto pelos autores, o efeito tipo-antidepressivo do psicodélico parece depender do receptor 5-HT_{2A} pois o pré-tratamento do camundongos com volinanserina bloqueou a alteração comportamental. Entretanto, o efeito ansiolítico constatado não dependeu do receptor supracitado.

Uma pesquisa desenvolvida por Harari e colaboradores (2024)²⁰, mostra que a psilocibina pode desencadear comportamento ansioso e ansiolítico, a depender da dose administrada. O grupo testou o alcaloide em camundongos machos expostos à 1, 3 ou 5 mg e, após 30 a 60 minutos, submetidos a diferentes modelos. Os autores também ressaltam que a escala de doses foi responsável por desencadear os efeitos comportamentais conforme o teste usado (ex: Labirinto em Cruz Elevado, Esconder esferas, Campo aberto), além de provocar alterações moleculares em regiões específicas do cérebro dos animais. Entretanto, estes efeitos não dependeram necessariamente do receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}.

Os efeitos antidepressivo e ansiolítico da psilocibina (2 e 10 mg/Kg) também foram testados em ratos: Wotjas et al. (2023)²¹ comprovaram que a administração subcutânea na maior dose foi capaz de provocar efeito ansiolítico expressivo no Teste do Campo Aberto, mas não antidepressivo. O efeito tipo-ansiolítico parece ser dependente do modelo de teste empregado, haja visto que o mesmo não foi reproduzido quando os pesquisadores expuseram os animais ao Labirinto em Cruz Elevado. Digno de nota, percebeu-se (a) aumento na liberação de dopamina e serotonina no núcleo accumbens dos animais, (b) influência no glutamato e liberação do GABA no núcleo accumbens, hipocampo e amígdala, (c) além de maior síntese de receptores dopaminérgicos tipo D₂ e serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} no núcleo accumbens e hipocampo como efeito tardio.

Um dos primeiros estudos clínicos com a psilocibina foi desenvolvido por Carhart-Harris et al. (2016)²², onde 12 pacientes com TDM unipolar e resistente a tratamentos convencionais receberam duas doses do alcaloide: 10 mg e 25 mg, com 7 dias de diferença. O experimento contou com 6 mulheres com idade entre 30 a 64 anos e 6 homens com faixa etária entre 34 a 52 anos (44.7 ± 10.9 anos). Os resultados mostram que 67% deles

responderam positivamente já após a primeira administração e 58% mantiveram a resposta mesmo decorridos três meses da tomada. Além disso, 42% dos pacientes permaneceram em remissão – fato esse dificilmente alcançado após tratamentos convencionais. Não foram evidenciados sinais de toxicidade e efeitos adversos graves, mas cabe ressaltar que o estudo não contou com grupo placebo.

Roseman, Nutt e Carhart-Harris (2018) ²⁶ publicaram um trabalho complementar ao supracitado onde avaliam, através de questionário, a qualidade da experiência nos usuários de 25 mg do alcaloide. Os autores mencionam que a diminuição da autopercepção quanto aos quadros de ansiedade e depressão, além de experiência místicas mais acentuadas, foram inerentes aos usuários dessa dosagem. Entretanto, o grupo amostral possui um número baixo de participantes.

Von Rotz et al. (2023) ³⁸ conduziram um experimento com 52 pacientes diagnosticados com TDM e receberam uma única dose de 0,215 mg/Kg de psilocibina ou placebo, conjuntamente à suporte psicológico. A dose é considerada de cunho “moderado” e o experimento foi conduzido com um grupo composto de 61,5% de mulheres com 38,5% de homens, e a idade média de $37,6 \pm 10,9$ anos. Os sintomas de depressão experimentaram melhora significativa e, apesar da dose usada ser relativamente alta (cerca de 15 mg em um indivíduo de 70 Kg), não foram constatados efeitos adversos significativos na população estudada.

No cenário das possibilidades de uso da psilocibina, outro estudo é extremamente relevante pois é um dos pioneiros em testar o alcaloide para o contexto de pacientes com doenças crônicas. Griffiths et al. (2016) ²³ elencaram um grupo de 51 pacientes com câncer e sintomas de depressão e/ou ansiedade e forneceram psilocibina nas doses de 1 ou 3 mg/70 Kg ou 22 a 33 mg/70 Kg, sendo esses pacientes acompanhados durante 6 meses. O grupo foi composto por 49% de mulheres e 51% de homens, com idade média de 56,3 anos. Nenhum efeito adverso severo foi associado à psilocibina: apenas um ponto de alerta foi mencionado quanto à elevação da pressão arterial durante a sessão de aplicação em 34% dos pacientes que receberam a maior dose. Náusea, vômito, ansiedade e desconforto psicológico foram alguns dos outros efeitos mencionados pelos autores. Como considerações do processo, os pesquisadores apontam que os melhores resultados foram atingidos em pacientes que receberam as maiores doses (78% dos pacientes tiveram crises de ansiedade controladas por 6 meses e 83% dos meses não experimentaram sintomas importantes do TDM nesse mesmo período) e, para minimizar possíveis chances de efeitos

adversos importantes, a administração deve ser assistida e monitorada por profissionais habilitados.

Já em 2018, Ross e colaboradores²⁴ compararam os efeitos durante 6 meses após uso de niacina (250 mg) ou psilocibina (0,3 mg/Kg) em 29 pacientes com câncer e acompanhados por psicoterapia. O delineamento do grupo contou com 62% de mulheres e 38% de homens, com idade média de 56,38 anos. Foram percebidas melhoras imediatas nos sintomas de ansiedade e depressão dos pacientes que receberam o psicodélico, além do aumento da capacidade de lidar com a falta de esperança, bem-estar e qualidade de vida. Em cerca de 60 a 80% dos pacientes, estes efeitos perduraram por 6 meses. Os pesquisadores relatam que ocorreram experiências místicas com alguns pacientes da pesquisa. O grupo ainda elaborou um segundo artigo de sua pesquisa onde relata as experiências de quatro indivíduos da pesquisa quanto ao uso de psilocibina. Neste segundo momento, foram selecionados quatro pacientes com idades variando entre 20 a 60 anos e registradas suas percepções quanto ao tratamento de psilocibina recebido, a duração de seus efeitos, melhora na qualidade de vida e conexão espiritual.²⁵

Após 3,2 a 4,5 anos da exposição à psilocibina, o grupo de pesquisa supracitado ainda fez uma nova abordagem aos pacientes ainda vivos (15): uma avaliação quanto ao status de saúde e os sintomas dos transtornos mentais. A idade média dos participantes variou entre 25 a 73 anos, com média de 53 anos; além de ser composta por 60% mulheres e 40% homens. Aproximadamente 71 a 100% dos participantes relataram uma melhora da qualidade de vida e atribuíram esse efeito ao alcaloide, além de viverem significativas experiências e se conectar com a espiritualidade.²⁷

Ainda constam pesquisas na literatura acerca do uso de psilocibina em pacientes com outras doenças crônicas, como os portadores de HIV. A administração de cerca de 0,3 mg/Kg de psilocibina acompanhada de psicoterapia não provocou efeitos adversos severos e foi capaz de minimizar o sentimento de desmoralização em 18 pacientes acima de 50 anos (média de 59,2 anos) e com diagnóstico para HIV realizado ainda antes de 1996, quando surgiram os primeiros inibidores de protease para tratamento da infecção. Todos os integrantes reportam serem cisgênero e, além do da psicoterapia individualizada e em grupo, as propriedades psicométricas foram avaliadas pela Escala de Desmoralização II com índice maior ou igual a 8.²⁸ Os dados sociodemográficos dos pacientes e a evolução dos sintomas foram publicados em outro artigo do mesmo grupo de pesquisa, que mostram

o acompanhamento de uma amostra formada por 18 pacientes, sendo todos homens com idade média de 59,2 anos.²⁹

A psilocibina nas doses de 1, 10 e/ou 25 mg também já foi testada quando incorporada em uma formulação sintética (COMP360) e fornecida como dose única a 233 participantes de um ensaio de fase II, multicêntrico e internacional. Cabe ressaltar que todos eles possuíam idade acima de 18 anos e com diagnóstico de TDM baseado em registros médicos e através da M.I.N.I Entrevista Internacional Neuropsiquiátrica, além de não apresentarem remissão quando expostos a cerca de 2-4 medicamentos padrão-ouro para o tratamento de TDM. Mais precisamente, os pesquisadores organizaram os seguintes grupos amostrais: 25 mg (44% de mulheres \pm 40,2 anos), 10 mg (41% de mulheres \pm 40,6 anos) e 1 mg (36% de mulheres \pm 38,7 anos). Após cerca de 3 meses de acompanhamento, o grupo que recebeu 25 mg do alcaloide apresentou melhora significativa dos sintomas de depressão avaliados pelos médicos e através de autopercepção, além da diminuição de ansiedade. Aproximadamente 85% do grupo (66 pessoas) reportaram efeitos adversos, mas nenhum no dia da administração; e não foram notadas alterações nos sinais vitais, testes laboratoriais ou eletrocardiograma dos pacientes. Curiosamente, o grupo que recebeu 10 mg foi aquele com os piores resultados, mas os autores não souberam explicar o porquê.³⁵

A estratégia de busca adotada no presente artigo ainda possibilitou acessar dados de levantamentos através de questionários de autopercepção realizados com usuários de psilocibina: Kaertner et al. (2021)³⁰ realizaram um estudo prospectivo com possíveis pacientes com TDM e/ou TAG através de recrutamento online e obtiveram a adesão de 81 pessoas. Posteriormente, os pacientes foram convidados a usar microdoses de psilocibina e, após quatro semanas de observação, notou-se que os resultados mais promissores ocorreram aos pacientes que demonstraram expectativas positivas quanto ao tratamento. Infelizmente, o estudo não conta com grupo placebo.

Aliado ao acima exposto, Rootman et al. (2021)³¹ compararam 4050 indivíduos usuários de microdoses com 4653 pacientes usuários de doses superiores de psilocibina (10 e 25 mg). O grupo amostral microdosers foi composto por 76,4% de homens, 23% de mulheres e 0,6% de transgêneros, com idade média predominante entre 25 e 54 anos (69,6%). Já o grupo de não-microdosers apresentou 77,4% de homens, 22% de mulheres e 0,6% de transgêneros participantes, com idade média também de 25 a 54 anos (10,5%). Surpreendentemente, os “microdosers” apontaram uma autopercepção de bem-estar e

melhora dos sintomas de depressão e/ou ansiedade superior aos não-microdosers. Cabe ressaltar que outros psicodélicos foram investigados nesse estudo e os participantes tinham diferentes tempos de consumo.

Usuários dos serviços de saúde mental da Irlanda também foram convidados por Corrigan et al. (2022)³³ a responder um questionário sobre as drogas de abuso já consumidas durante suas vidas e as percepções quanto a uma terapia com psilocibina. 99 usuários responderam ao questionário e, destes, 72% concordaram que o psicodélico poderia se tornar uma terapia. Digno de nota, 51,5% dos indivíduos do grupo são mulheres e a idade média dos entrevistados é de 41,68 anos, com desvio padrão de 13,98 anos. O perfil dos pacientes que mais aderiu à ideia é de indivíduos mais jovens, que já tiveram contato com psicodélicos de forma recreacional e sem crenças religiosas fervorosas.

Uma outra abordagem interessante presente nesse levantamento foi a elaborada por Becker et al. (2022)³², onde os autores avaliariam o efeito da psilocibina na dose de 25 mg após um pré-tratamento com placebo ou escitalopram. O grupo amostral foi composto por 23 participantes – 12 homens e 11 mulheres – com idade média de 34 ± 10 anos. A exposição prévia ao ISRS reduziu a capacidade de dissociação e ansiedade promovidas pelo alcaloide no dia de sua administração, mas não alterou a sensação de bem-estar ou melhora do humor. Também se averiguou que o escitalopram controlou a elevação da pressão arterial, dilatação da pupila e efeitos adversos comuns provocados pelo alcaloide; mas o aumento de fatores neurotróficos na circulação foi mais pronunciado nos indivíduos tratados com o psicodélico. O comportamento farmacocinético do alcaloide não foi alterado pelo uso prévio do ISRS.

A psilocibina também parece ser o psicodélico preferido (52%) de 2510 adultos que responderam um questionário online de autopercepção elaborado por Raison et al. (2022)³⁴: os participantes mencionam que optaram pela estratégia para minimizar os sintomas de depressão e/ou ansiedade. Infelizmente, os autores não exploraram de forma mais íntima essa relação. Os participantes da pesquisa se identificaram com os gêneros feminino (48,7%), masculino (49,9%) e outros (1,4%); e a média de idade foi de 35,17 anos, com variação entre 18 a 86 anos.

Uma abordagem também através de questionário online foi elencada por Nayaq e colaboradores (2023)³⁶ onde, após a adesão de 2833 possíveis pacientes (indivíduos que buscavam informações sobre psilocibina e pretendiam fazer uso), tabulou-se cerca de 72 pessoas com propósito de reduzir os sintomas de depressão e/ou ansiedade, além de

ajudar a tratar o vício em etanol. Cerca de 11% da amostra total reportou efeitos negativos persistentes como piora dos sintomas depressivos e flutuações de humor. Cabe ressaltar que a amostra inicial foi composta por indivíduos com $39,8 \pm 13,1$ anos e com predomínio de homens (1.531).

Os efeitos antidepressivos e ansiolíticos da psilocibina estão sendo desvendados paulatinamente, mas entende-se que os efeitos psicodélicos desencadeados pela administração da molécula podem durar até cerca de 6 horas e exigem observação médica, o que encarece o processo. Entretanto, os benefícios da administração parecem perdurar em alguns indivíduos por até 6 meses. Nessa perspectiva, Raithatha et al. (2023)³⁷ resolveram testar os efeitos de 28 novas pró-drogas da psilocina (o metabólito ativo da psilocibina) para reduzir a capacidade psicodélica da substância. Algumas das moléculas sintetizadas foram promissoras nos estudos *in vitro* e *in vivo* com camundongos, mas são necessários testes clínicos. Por estes motivos, não constam informações mais detalhadas na produção científica dos referidos autores.

Um estudo emblemático para finalizar os dados da pesquisa é a abordagem qualitativa desenvolvida por Breeksema et al. (2024)³⁹, que avalia a terapia com psilocibina nas doses de 1, 10 ou 25 mg em 11 indivíduos com depressão resistente ao tratamento. O grupo estudado foi composto por 8 mulheres e 3 homens, com idade variando entre 24 a 66 anos. Os autores notaram três pontos de atenção que devem ser considerados ao compilar os resultados: (a) há desafios na construção de confiança entre os participantes e os pesquisadores devido ao tempo disponível para a pesquisa e gerenciamento de expectativas; (b) aproveitar a experiência com confiança para a entrega; e (c) necessidade de abordagem mais abrangente de tratamento caso for necessário, como múltiplas sessões com o alcaloide. Os autores também mencionam a necessidade de acompanhamento dos pacientes com psicoterapia.

Uma curiosidade interessante quanto à psilocibina é que ela pode ser sintetizada de forma doméstica através da bactéria *Escherichia coli* BL21 star que contém o plasmídeo pPsilo16, utilizando o “meio mágico de Andrews” acrescido de β -D-1-tiogalactopiranosídeo, após fermentação por 72 horas. Para Gibbons et al. (2021)⁴⁰, este processo torna-se preocupante pois é relativamente fácil, os insumos podem ser adquiridos e a psilocibina pode ser usada com finalidade recreacional.

Mediante as informações já contidas na literatura, a psilocibina também foi usada como controle positivo por Jefferson et al. (2023)⁴¹, na dose de 1 mg/Kg, para testar o

potencial de alteração comportamental e melhoramento de plasticidade neuronal em camundongos, efeitos potencialmente promovidos por 5-MeO-DMT (O-metil-bufotenina) extraída da pele de uma espécie de sapo.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O alcaloide psilocibina tem sido vislumbrado como um possível tratamento aos pacientes com depressão e/ou ansiedade, mas os estudos pré-clínicos e clínicos ainda esbarram em importantes pontos: as percepções pessoais para participar dos estudos, não há padronização para a obtenção da molécula, os grupos costumam ser pequenos e o tempo observacional é curto, há controvérsias importantes na literatura como o receptor envolvido em seus efeitos biológicos (o 5-HT_{2A}) e a dose a ser administrada, além de algumas menções quanto à efeitos adversos significativos como dissociação.

Contudo, a maioria das evidências mostra que mesmo uma única administração de psilocibina é capaz de desencadear melhora nos sintomas de depressão e/ou ansiedade e perdurar as sensações por até 6 meses, promover uma maior conexão dos indivíduos com a espiritualidade e com propósitos pessoais, reavivar a confiança no processo da vida mesmo em pacientes com doenças crônicas com câncer e em portadores de HIV. Alinhado ao exposto, ainda há um caminho longo pela frente para entendermos plenamente como a psilocibina desencadeia seus efeitos biológicos, de que forma e em quais situações esses efeitos serão benéficos ao tratamento dos transtornos mentais.

REFERÊNCIAS

- 1 World Health Organization. Anxiety Disorders. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>>. Acesso em: 2 set. 2024.
- 2 Daly M, Robinson E. Depression and anxiety during COVID-19. *Lancet*. 2022;399(10324):518.
- 3 Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455(7215):894-902.
- 4 Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34.
- 5 Bulmore E. Inflamed depression. *The Lancet*. 2018; 392(10154): 1189–1190.

-
- 6 Mombereau C, Kaupmann K, Froestl W, Sansig G, van der Putten H, Cryan JF. Genetic and pharmacological evidence of a role for GABA(B) receptors in the modulation of anxiety- and antidepressant-like behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(6):1050-62.
 - 7 Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety—insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry*. 2010 Jun;15(6):574-88.
 - 8 Mamun-Or-Rashid, Roknuzzaman ASM, Sarker R, Nayem J, Bhuiyan MA, Islam MR, *et al*. Altered serum interleukin-17A and interleukin-23A levels may be associated with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder. *Sci Rep*. 2024;14(1):15097.
 - 9 Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, *et al*. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16065
 - 10 McGowan OO. Pharmacogenetics of anxiety disorders. *Neurosci Lett*. 2020;726:134443.
 - 11 Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol Ther*. 2019;204:107402.
 - 12 McCorvy JD, Olsen RH, Roth BL. Psilocybin for depression and anxiety associated with life-threatening illnesses. *J Psychopharmacol*. 2016 ;30(12):1209-1210.
 - 13 Heal DJ, Smith SL, Belouin SJ, Henningfield JE. Psychedelics: Threshold of a Therapeutic Revolution. *Neuropharmacology*. 2023;236:109610.
 - 14 Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão Integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 2010;8(1):102-106.
 - 15 Paiva RF, Parente JR, Brandão IR, Queiroz AH. Metodologias ativas de ensino-aprendizagem: revisão integrativa. *Sanare*. 2016;15(2):145-15
 - 16 Dantas HL, Costa CR, Costa LM, Lúcio IM, Comassetto I. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. *Revista Recien*. 2022; 12(37): 334–345.
 - 17 Jepsen OH, Elfving B, Wegener G, Müller HK. Transcriptional regulation in the rat prefrontal cortex and hippocampus after a single administration of psilocybin. *J Psychopharmacol*. 2021;35(4):483-493.
 - 18 Pacheco AT, Olson RJ, Garza G, Moghaddam B. Acute psilocybin enhances cognitive flexibility in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2023;48(7):1011-1020.
 - 19 Takaba R, Ibi D, Yoshida K, Hosomi E, Kawase R, Kitagawa H, *et al*. Ethopharmacological evaluation of antidepressant-like effect of serotonergic psychedelics in C57BL/6J male mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024;397(5):3019-3035.
 - 20 Harari R, Chatterjee I, Getselter D, Elliott E. Psilocybin induces acute anxiety and changes in amygdalar phosphopeptides independently from the 5-HT2A receptor. *IScience*. 2024;27(5):109686.

-
- 21 Wojtas A, Bysiek A, Wawrzczak-Bargiela A, Maćkowiak M, Gołombiowska K. Limbic System Response to Psilocybin and Ketamine Administration in Rats: A Neurochemical and Behavioral Study. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 20;25(1):100.
- 22 Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, *et al.* Psilocybin with Psychological Support for treatment-resistant depression: an open-label Feasibility Study. *Lancet Psychiatry* 2016 Jul;3(7):619-27.
- 23 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. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1181-1197.
- 24 Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, *et al.* Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Psychopharmacol.* 2016;30(12):1165-1180.
- 25 Malone TC, Mennenga SE, Guss J, Podrebarac SK, Owens LT, Bossis AP, *et al.* Individual Experiences in Four Cancer Patients Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy *Front. Pharmacol.* 2018;9:256.
- 26 Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol.* 2018;8:974.
- 27 Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, Mennenga SE, Ponté KI, Guss J, *et al.* Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol.* 2020;34(2);155–166.
- 28 Anderson BT, Danforth A, Daroffa PR, Stauffera C, Ekman E, Agin-Liebes GI, *et al.* Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *EClinicalMedicine.* 2020;27:100538.
- 29 Stauffer CS, Anderson BT, Ortigo KM, Woolley J. Psilocybin-Assisted Group Therapy and Attachment: Observed Reduction in Attachment Anxiety and Influences of Attachment Insecurity on the Psilocybin Experience. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2020;4(2):526-532.
- 30 Kaertner LS, Steinborn MB, Kettner H, Spriggs MJ, Roseman L, Buchborn T, *et al.* Positive expectations predict improved mental-health outcomes linked to psychedelic microdosing. *Sci Rep.* 2021;11(1):1941.
- 31 Rootman JM, Kryskow P, Harvey K, Stamets P, Santos-Brault E, Kuypers KP, *et al.* Adults who microdose psychedelics report health related motivations and lower levels of anxiety and depression compared to non-microdosers. *Sci Rep.* 2021;11(1):22479.
- 32 Becker AM, Holze F, Grandinetti T, Klaiber A, Toedtli VE, Kolaczynska KE, *et al.* Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-

Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(4):886-895.

33 Corrigan K, Haran M, McCandliss C, McManus R, Cleary S, Trant R, Kelly Y, *et al.* Psychedelic perceptions: mental health service user attitudes to psilocybin therapy. *Ir J Med Sci.* 2022 ;191(3):1385-1397.

34 Raison CL, Jain R, Penn AD, Cole SP, Jain S. Effects of Naturalistic Psychedelic Use on Depression, Anxiety, and Well-Being: Associations With Patterns of Use, Reported Harms, and Transformative Mental States. *Front Psychiatry.* 2022;13:831092.

35 Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, *et al.* Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1637-1648.

36 Nayak SM, Jackson H, Sepeda ND, Mathai DS, So S, Yaffe A, *et al.* Naturalistic psilocybin use is associated with persisting improvements in mental health and wellbeing: results from a prospective, longitudinal survey. *Front Psychiatry.* 2023;14:1199642.

37 Raithatha SA, Hagel JM, Matinkhoo K, Yu L, Press D, Cook SG, *et al.* Novel Psilocin Prodrugs with Altered Pharmacological Properties as Candidate Therapies for Treatment-Resistant Anxiety Disorders. *J Med Chem.* 2024;67(2):1024-1043.

38 von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranszky K, *et al.* Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2022;56:101809.

39 Brekxema 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.* 2024 ;14(1):2929.

40 Gibbons WJ Jr, McKinney MG, O'Dell PJ, Bollinger BA, Jones JA. Homebrewed Psilocybin: Can New Routes for Pharmaceutical Psilocybin Production Enable Recreational Use? *Bioengineered.* 2021; 12(1):8863-8871.

41 Jefferson SJ, Gregg I, Dibbs M, Liao C, Wu H, Davoudian PA, *et al.* 5-MeO-DMT modifies innate behaviors and promotes structural neural plasticity in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2023;48(9):1257-1266.