



**CURSO DE MEDICINA**

**LUCAS NEIVA DE DEUS**

**USO DE PSILOCYBIN COMO ALTERNATIVA PARA TRATAMENTO DE  
DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM PACIENTES COM ABORDAGEM DE MEDICINA  
PALIATIVA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR - BA**

**2023**

**LUCAS NEIVA DE DEUS**

**USO DE PSILOCYBIN COMO ALTERNATIVA PARA TRATAMENTO DE  
DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM PACIENTES COM ABORDAGEM DE MEDICINA  
PALIATIVA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina

Orientadora: Marlene Barreto Santos Miranda

**SALVADOR**

**2023**

## **RESUMO**

No contexto atual da medicina paliativa, a incidência de depressão e ansiedade tem se tornado cada vez mais alarmante. Nos pacientes diagnosticados com câncer, tem sido registrado maiores índices dessas enfermidades. Nesse cenário, o consumo de *psilocybin* de forma terapêutica, recentemente, tem sido discutido academicamente. Essa revisão sistemática busca elucidar a eficiência terapêutica de *psilocybin* no tratamento de depressão e ansiedade em pacientes com câncer e/ou em abordagem de medicina paliativa. Sob essa ótica, visa esclarecer eficácia, incidência de efeitos colaterais e adesão à essa nova forma de tratamento.

## **ABSTRACT**

In the current context of palliative care, the incidence of depression and anxiety has become increasingly alarming. Especially in those patients diagnosed with cancer, higher rates of these diseases have been recorded. In this scenario, the therapeutically consumption of psilocybin has recently been discussed academically. This systematic review seeks to elucidate the therapeutic efficiency of psilocybin in the treatment of depression and anxiety in cancer patients and/or those in palliative care approach. From this perspective, it aims to clarify efficacy, incidence of side effects and adherence to this new form of treatment.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>5</b>
<b>2 OBJETIVO.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 Geral.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2 Específicos.....</b>	<b>7</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>8</b>
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>4.1 Critérios de elegibilidade do estudo.....</b>	<b>14</b>
<b>4.2 Fonte de informação.....</b>	<b>14</b>
<b>4.3 Estratégia de busca.....</b>	<b>14</b>
<b>4.4 Processo de seleção.....</b>	<b>14</b>
<b>4.5 Processo de coleta de dados.....</b>	<b>14</b>
<b>4.6 Variáveis.....</b>	<b>15</b>
<b>4.7 Sínteses e apresentações.....</b>	<b>16</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>5.1 Apresentação do risco de viés.....</b>	<b>17</b>
<b>5.2 Detalhamento das características e resultados dos artigos.....</b>	<b>19</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>27</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1</sup>, entende-se como medicina paliativa uma abordagem especializada que enfoca no implemento da qualidade de vida de pacientes que apresentam sérias ou avançadas condições médicas. Nessa especialidade, os cuidados objetivam aumentar o conforto do paciente nos últimos períodos da sua vida, reduzindo índices de transtornos psiquiátricos e possivelmente melhorando o prognóstico de sobrevivência em alguns casos mais avançados, além de auxiliar no envolvimento emocional e logística familiar no cuidado ao paciente.

No âmbito da medicina paliativa, transtornos como depressão e ansiedade são comuns. Estudos indicam que o número de pacientes possivelmente depressivos em tratamento paliativo chega a 45%, enquanto os, possivelmente, ansiosos chegam a quase 37%<sup>2</sup>.

Segundo Ranji Cui<sup>3</sup>, a depressão é uma doença crônica que afeta pensamentos, humor e saúde física, caracterizada por baixo humor, falta de energia, tristeza, insônia e incapacidade de apreciar a vida. Já os transtornos de ansiedade se entendem como um conjunto de sentimentos que envolvem medo excessivo e constante evitamento de ameaças percebidas pelo sujeito, e incluem os transtornos do pânico, a ansiedade generalizada, as fobias, dentre outras<sup>4</sup>. A nível nacional e mundial, a ansiedade aparece como o transtorno psicológico mais comum, segundo dados da OMS<sup>5</sup>.

Nesse sentido, se torna frequente o uso de ansiolíticos e antidepressivos na medicina, e mais comum ainda na abordagem paliativa, visto os impactos psicológicos, físicos e sociais da depressão e ansiedade na vida dos pacientes, sendo vistas como preditoras para o desejo de morte presente em parte dos pacientes de medicina paliativa<sup>6</sup>. Com uma elevada frequência de consumo de psicofármacos, torna-se também frequente o aparecimento de interações medicamentosas entre esses fármacos e, por exemplo, antineoplásicos, além da possibilidade de resistência farmacológica e efeitos colaterais proveniente do uso contínuo, resultando em reações adversas desagradáveis e significativas. No caso das interações medicamentosas, segundo Falconi e Kasha<sup>7</sup>, a sua prevalência pode variar de 31% a 75%, e a relação mais frequente é com o complexo de enzimas, citocromo P450, responsável pelo metabolismo da maioria dos fármacos. Segundo Lynch e Price<sup>8</sup>, esse mesmo complexo também age na metabolização de antidepressivos, como Diazepam,

antiepiléticos, como Fenitoína e ansiolíticos, como Alprazolam, medicações que são largamente utilizados no contexto da medicina paliativa, aliados aos antineoplásicos, que também registram interações medicamentosas indesejáveis.

Assim, em um cenário de larga incidência de depressão e ansiedade, gerador de um consumo endêmico de psicofármacos e conseqüente elevada incidência de interações medicamentosas, urge a necessidade de tratamentos alternativos, que, além de reduzirem os sintomas psiquiátricos, também busquem diminuir a prevalência de interação medicamentosa e outros prejuízos relacionados ao uso de psicofármacos.

Nesse contexto, a *psilocybin*, composto químico cristalino sólido presente nos conhecidos, popularmente, como “cogumelos mágicos”, surge como uma via alternativa para tratamentos de transtornos depressivos e ansiogênicos, em pacientes, com abordagem da medicina paliativa, visto que, em estudos recentes, esse composto tem se mostrado como uma possibilidade terapêutica, no tratamento de transtornos psiquiátricos, aliado a uma baixa incidência de efeitos adversos.

Assim, a realização desse estudo se justifica pela investigação de um tratamento que una eficácia farmacológica, com interação medicamentosa reduzida e, conseqüentemente, com o aumento da adesão ao tratamento, na medida em que, reduz os efeitos adversos indesejáveis que afastam o paciente do tratamento. Nesse cenário, a *psilocybin* surge como possibilidade para alcançar essa união. Além disso, dentro de um espectro de pacientes diagnosticados com câncer, que já enfrentam reações adversas no tratamento, no contexto paliativista, torna-se relevante uma busca por substâncias que apresentem efeitos adversos reduzidos, tornando assim o processo de cuidado menos doloroso.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Analisar a eficiência terapêutica da *psilocybin* para tratamento de depressão e ansiedade nos pacientes em abordagem de medicina paliativa ou diagnosticados com câncer.

### **2.2 Específicos**

Averiguar a autoavaliação dos pacientes nos escores de depressão e ansiedade após o tratamento com *psilocybin*.

Verificar a ocorrência de reações adversas nos pacientes ao consumir a *psilocybin*.

Verificar o nível de adesão ao tratamento por parte dos pacientes.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

Segundo a revista “The BMJ”<sup>9</sup>, os primeiros registros dos cuidados e ações paliativas na medicina, no mundo, foram de ações promovidas pela enfermeira Cicely Saunders, que passou a rejeitar o consenso médico que pacientes não curáveis era um sinal de falha e iniciou um movimento de promoção de dignidade, compaixão e respeito por aqueles que possuíam doenças terminais. Nessa luta, em 1967, ela fundou um hospital e introduziu a ideia da “dor total”, que incluía dores além da física, emocional, social e espiritual, trazendo a ideia da subjetividade dos pacientes.

Nos dias atuais, a medicina paliativa se insere nessa perspectiva de cuidado individualizado. De acordo com Sean Morrison e Diane Meier<sup>10</sup>, essa abordagem interdisciplinar é uma especialidade clínica que busca o incremento da qualidade de vida e redução do sofrimento de pacientes com enfermidades que ameaçam a continuidade da vida e o impacto nas famílias. Conforme Sean e Diane, Shinde e Dashti<sup>11</sup>, retratam a medicina paliativa como uma especialidade que tem foco no manejo de sintomas físicos e do sofrimento físico, psíquico, social, espiritual e existencial, na medida em que, busca uma abordagem farmacológica apropriada, através da comunicação aberta e direta com o paciente e sua família. Ademais, Isabel Boersma<sup>12</sup> entende a medicina paliativa como uma forma de auxílio ao paciente e suas famílias que irão enfrentar progressivas e crônicas enfermidades e suas consequências, focando no alívio do sofrimento decorrentes de sintomas físicos, psicológicos e espirituais.

Nesse viés, em 2016, Dio Kavalieratos<sup>13</sup>, produziram uma revisão sistemática, feita com 43 ensaios clínicos randomizados que forneceram dados de 12,731 pacientes e 2,479 cuidadores, para verificar os benefícios da abordagem paliativa, encontrando importante associação entre o cuidado paliativo e o incremento clínico na qualidade de vida de pacientes e cuidadores, além de melhorar a satisfação do cuidado do paciente e cuidador e menor utilização de “*lower health care*”. Nesse contexto de funcionalidade e efetividade da abordagem paliativa, nos Estados Unidos, mais de 65% das unidades de saúde que possuem, pelo menos, 50 leitos, já oferecem esse tipo de cuidado<sup>14</sup>.

Na abordagem de medicina paliativa, frequentemente, está envolvida a especialidade oncológica, devido ao surgimento de múltiplas doenças no paciente imunodeprimido

e dos diversos efeitos colaterais causados pelas medicações utilizadas para o tratamento dos diversos tipos de cânceres. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA)<sup>15</sup>, a oncologia é a abordagem médica especializada no diagnóstico e tratamento do câncer. Já o câncer, entende-se como um termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância. De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa do Câncer<sup>16</sup>, em 2018 houve novos 18,1 milhões de casos de câncer no mundo e 9,5 milhões de mortes relacionadas ao câncer, se configurando como uma das principais causas de morte no planeta. Ainda de acordo com dados da agência, até 2040, é esperado que o número de casos de câncer por ano seja de 29,5 milhões e o número de mortes relacionadas ao câncer seja de 16.4 milhões. Conforme estimativa da agência, Torre Lindsey<sup>17</sup>, defende que o número de câncer e mortes causadas, tende a aumentar rapidamente devido ao aumento da população e da média de vida, na medida em que se é adotado estilos de vida e comportamentos que aumentam o risco de câncer. Diante desse contexto, associado ao fato de que o cuidado paliativo inicial é recomendado em *guideline internacional*<sup>18</sup> e que o risco atual de desenvolver câncer entre 0 e 74 anos é de 20,2%, sendo destes 22,4% nos homens e 18,2% nas mulheres<sup>19</sup>, é esperado também incremento na necessidade de cuidados paliativos para essa população. Ademais, segundo Von Roenn, Voltz e Serrie<sup>20</sup>, o cuidado paliativo pode ser oferecido aos pacientes em qualquer estágio da trajetória da doença, independente de prognóstico. De acordo com estudo de Temel e Bauman<sup>20</sup>, feito através da análise de ensaios clínicos randomizados, a introdução de tratamento paliativo, em estágio inicial, teve associação com aumento da qualidade de vida, redução de índices de depressão e melhor entendimento do prognóstico por parte dos pacientes.

Nesse viés de associação entre medicina paliativa e tratamento oncológico, em 2010, Temel e Jennifer<sup>21</sup> desenvolveram um teste clínico randomizado com 151 pacientes em tratamento de câncer de pulmão com metástase e concluíram que os pacientes em abordagem paliativa, tiveram melhora na qualidade de vida e menos índices de depressão: 16%, em relação a 38% dos pacientes sem abordagem paliativa. Ademais, em 2016, Grudzen e Corita<sup>22</sup> desenvolveram um teste clínico randomizado, com 136 pacientes da oncologia avançada e detectaram aumento significativo na qualidade de

vida dos pacientes em abordagem paliativa em comparação com pacientes em abordagem usual.

Em 1995, McDaniel<sup>23</sup> defendeu que os índices de depressão maior, em pacientes com câncer, podem chegar a 50%, o que impacta a qualidade de vida desses pacientes, resultando em menor adesão ao tratamento e conseqüentemente, pode resultar em piora nas condições de tratamento. Assim, faz-se necessário o cuidado na saúde mental desses pacientes, a fim de evitar piora no quadro clínico, já comprometido.

Em 2011, Alex Mitchell<sup>24</sup>, divulgou uma meta análise, baseado em 24 estudos com um total de 4007 pacientes de 7 países, em abordagem de medicina paliativa, no qual foi identificada, de acordo com critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* ou *Internacional Classification of Diseases (ICD)*, uma prevalência de ansiedade em 10,3% dos pacientes, de 16,5% de depressão, de 14,3% de depressão maior e de 9,6% de depressão menor. A prevalência de todos os tipos de depressão foi de 24,6%. Já a prevalência do “*adjustment disorder*” foi de 15,4% e a prevalência de todos os transtornos do humor foi de 24,7%.

Por outro lado, na mesma meta análise, Alex<sup>24</sup> se baseou em 70 estudos com um total de 10,071 pacientes, de 14 países, em tratamento de câncer e doenças hematológicas, sem abordagem de medicina paliativa, e encontrou uma prevalência de ansiedade de 10,3% nos pacientes, de 16,3% de depressão, de 14,9% de depressão maior e 19,2% de depressão menor. A prevalência de todos os tipos de depressão foi de 20,7%. Já a prevalência do “*adjustment disorder*” foi de 19,4% e a prevalência de todos os transtornos do humor foi de 38,2%.

Ademais, em estudo realizado por O'Connor<sup>2</sup>, feito com 266 pacientes, para examinar a prevalência e preditores de depressão e ansiedade, em pacientes com abordagem paliativa com câncer, foi registrada uma porcentagem de 45,8% de pacientes que estavam, possivelmente, depressivos e de 22,7% de pacientes, provavelmente, depressivos. Além disso, 36,9% dos pacientes estavam, possivelmente, com ansiedade patológica e 19,8% estavam, provavelmente, com ansiedade patológica. O índice de provável combinação, de depressão e ansiedade foi de 25%.

Nesse contexto, devido à alta incidência de depressão e ansiedade, no cenário da medicina paliativa, faz-se necessário a utilização de psicofármacos, tais como os antidepressivos e ansiolíticos, para tratamento dos sintomas. Dessa forma, é possível

o aumento da prevalência de reações adversas, devido à necessidade da utilização desses psicofármacos, somados aos medicamentos já utilizados em pacientes, na abordagem da medicina paliativa e que já registram moderada prevalência de reações adversas, como anticonvulsivantes, antitrombóticos e opioides, descritos por Falconi e Kasha<sup>7</sup>. Além disso, em 2008, Rachel Riechelmann<sup>25</sup> desenvolveu estudo com 372 pacientes e descreveu 250 potenciais interações medicamentosas em 115 pacientes (31% deles), sendo 59% delas descritas como nível moderado. No contexto do cuidado paliativo, em 2018, Jordan O'Leary, Jayne Pawasauskas e Todd Brothers<sup>26</sup> apresentaram estudo com 430 pacientes em abordagem de medicina paliativa, dos quais 57,4% (247 pacientes) experienciaram reações adversas aos medicamentos e 45,7% experienciaram mais de uma reação adversa, com um total de 440 interações medicamentosas documentadas. Dessas interações, 64,6% foram consideradas de nível moderado. Foi descrito também que, pacientes em tratamento de câncer, tinham maior probabilidade de registrar reações adversas.

No centro da interação medicamentosa está o complexo de enzimas citocromo P450. O citocromo P450 é uma família de isoenzimas responsável pela biotransformação de diversas drogas e esse metabolismo tem sido detectado como um determinante importante na ocorrência de interações medicamentosas, que podem resultar em toxicidade, redução do efeito farmacológico das drogas e reações adversas<sup>27</sup>. Segundo Chris Ogu e Jan Maxa<sup>27</sup>, o sistema do citocromo P450 envolve a metabolização de diversas drogas utilizadas no contexto do cuidado paliativo, como antidepressivos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, antitrombóticos, anticoagulantes, antimicóticos, antibióticos, anti-inflamatórios e benzodiazepínicos, que envolve ação das diferentes isoenzimas do complexo, como a CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Dessa forma, aumenta-se a possibilidade de interações medicamentosas com a introdução de tratamento para depressão e ansiedade, na abordagem paliativa.

Diante desse cenário, a medicina psicodélica se insere como possibilidade terapêutica para esses pacientes. Essa ciência, que aborda a utilização médica de alucinógenos, como LSD, ayahuasca, MDMA e *psilocybin*, tem uma longa história de uso humano, devido às suas capacidades de induzir profundas modificações na percepção, emoção e progresso cognitivo humano<sup>28</sup>, e sofreu intensa perseguição política na segunda metade do século XX, além de pressão da indústria farmacêutica, resultando em

diminuição de pesquisas na área<sup>29</sup>. Porém, recentemente, tem-se avançado na liberação de estudos com medicamentos, baseados em psicodélicos, além da formação de centros de estudo de medicina psicodélica. Nessa perspectiva, nos últimos anos, de Araujo<sup>30</sup>, Bouso<sup>28</sup> e Viol<sup>31</sup>, desenvolveram estudos clínicos que indicaram mudanças nas estruturas do cérebro com o uso da substância psicodélica ayahuasca.

Com o objetivo de amplificar a pesquisa na área, segundo Jones<sup>29</sup>, em 2019, a John Hopkins University abriu seu primeiro centro para pesquisa de psicodélicos. No mesmo ano, a Imperial College London também abriu um centro de pesquisa de psicodélicos<sup>29</sup>. Ademais, ainda em 2019, a FDA (Food and Drug Administration), a agência federal de saúde dos Estados Unidos, liberou um fármaco spray nasal, a base do alucinógeno, cetamina, para tratamento de depressão resistente<sup>32</sup>.

Com esses avanços da medicina psicodélica, a *psilocybin*, substância psicodélica, surge como possível utilização terapêutica para o tratamento da depressão e ansiedade nos pacientes em abordagem de medicina paliativa. O estudo científico desse composto, começou em 1957, quando Hofmann recebeu uma amostra da *Psilocybe mexicana*, na forma de cogumelo, e então separou vários componentes dos extratos dos cogumelos e nomeou a parte ativa da fração de *psilocybin*, elucidando a estrutura e síntese da *psilocybin*, no ano seguinte, em 1958<sup>33</sup>. A *psilocybin* é uma prodroga, metabolizada em *psilocin*, que é o agente ativo no sistema nervoso central e tem sido usada por séculos como um agente psicodélico para cerimônias religiosas, espirituais e recreativas, sendo popularizada durante a década de 60 e 70 nos EUA, através do movimento da contracultura<sup>33 34</sup>. De acordo com Peter Hendricks, Matthew Johnson e Roland Griffiths<sup>33</sup>, a *psilocybin* hoje é o psicodélico mais estudado no mundo.

Nesse contexto de estudos, Fantegrossi e Woods<sup>34</sup> afirmaram que a *psilocybin* demonstra baixos riscos de abuso e Passie<sup>34</sup> defendeu que, este composto tem baixo toxicidade fisiológica. Além disso, Robin Carhart-Harris<sup>35</sup> elucidou que os principais efeitos da *psilocybin* ocorrem através receptor serotonina *5-hydroxytryptamine type 2A*, que tem implicação na depressão. Já em 2016, Gael Qesseveur e Anne-Cécile Petit<sup>36</sup> elucidaram que a sinalização para esse receptor estava associada com melhor resposta à antidepressivos convencionais. O mesmo Robin<sup>36</sup>, desenvolveu teste clínico, com 19 pacientes, para tratamento de depressão maior resistente severa com

uso de *psilocybin*, no qual foram avaliados os sintomas depressivos dos pacientes da primeira semana de testes até 6 meses após o consumo do composto. Nesse ensaio, o tratamento foi bem tolerado, sem registro de efeitos colaterais consideráveis, o score de suicídio foi significativamente reduzido, com diversos pacientes chegando a zerar esse score e nenhum paciente procurou tratamento convencional para a depressão após 5 semanas de consumo da *psilocybin*. Nesse viés, em 2021, Alan Davis<sup>37</sup> realizou um estudo clínico randomizado com 24 pacientes com transtorno de depressão maior e registrou eficácia no tratamento da depressão com uso de *psilocybin*. Em 2020, Mertens<sup>38</sup> demonstrou que a *psilocybin* causava alterações na amígdala e córtex pré-frontal, o que pode ser fundamental para o tratamento psicodélico.

Em outros estudos com a *psilocybin*, seu efeito terapêutico também mostrou eficaz no tratamento para alcoolismo, em estudo realizado por Michael Bogenschultz<sup>39</sup>, no qual, os pacientes que ingeriram, uma ou duas doses da *psilocybin*, registraram menor abstinência, mudanças nos hábitos de ingestão alcoólica e não houve efeitos adversos prejudiciais consideráveis, e no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo, resultando em redução de sintomas do transtorno com uso seguro<sup>40</sup>. Ambos os estudos se basearam no DSM para estabelecimento dos critérios diagnósticos.

Dessa forma, a *psilocybin* tem se mostrado como possibilidade terapêutica de baixo risco para o tratamento de enfermidades, que registram alta incidência dentro da medicina paliativa, como depressão e ansiedade, e comumente envolvem interações medicamentosas com reações adversas desagradáveis.

## **4. METODOLOGIA**

Esse trabalho se apresenta como uma revisão sistemática, baseada nos critérios do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)<sup>41</sup>, considerada metodologia de transparência para revisões sistemáticas, que busca elucidar a eficácia do composto psicodélico *psilocybin* no tratamento de enfermidades psiquiátricas, como depressão e ansiedade, no contexto da medicina paliativa.

### **4.1 Critérios de elegibilidade dos estudos**

Foram selecionados estudos clínicos 1) com pacientes em abordagem de medicina paliativa ou com diagnóstico de câncer, 2) randomizados e controlados, 3) com pacientes com registro de transtornos psiquiátricos relacionados à depressão e à ansiedade, 4) com grupo controle e 5) com exclusividade de adultos

### **4.2 Fontes de informação**

Foram utilizadas as bases de dados da Cochrane Library, BVS e PubMed. A última busca foi realizada em 10/07/2022.

### **4.3 Estratégia de busca –**

A estratégia metodológica de pesquisa utilizou-se dos termos descritores “*psilocybin*” AND “*cancer*” OR “*depression*” OR “*anxiety*” OR “*depressive disorder*” OR “*palliative care*”, guiado pela estratégia “PECO”, em que “P” significa “População”, “E” significa “Exposição”, “C” significa “Comparação” e “O” significa “Outcome” (desfecho).

Foi guiada pela seguinte questão de pesquisa: *A psilocybin* tem efeito terapêutico no tratamento de depressão e ansiedade em pacientes em tratamento de câncer e/ou abordagem de medicina paliativa?

### **4.4 Processo de seleção**

Os estudos encontrados foram adicionados à plataforma Rayyan e então feito checagem dos critérios de elegibilidade. Foi buscado, primeiramente, a seleção através do título do artigo, depois do seu resumo e então a análise do artigo por completo.

### **4.5 Processo de coleta dos dados**

O processo de coleta dos dados em estudos foi realizado nas plataformas citadas no item 4.2, por 2 pesquisadores, de maneira independente, na busca das variáveis (item 4.6).

#### **4.6 Variáveis**

- 1) Tamanho da amostra: variável de natureza quantitativa descontínua, de escala politômica. Os estudos tiveram números diferentes de pacientes.
- 2) Número de doses ingeridas: variável de natureza quantitativa descontínua, de escala politômica. Os pacientes utilizaram-se de uma, duas ou mais doses.
- 3) Via de administração: variável de natureza qualitativa nominal, de escala dicotômica. Pacientes ingeriram droga via oral.
- 4) Estágio da doença: variável de natureza qualitativa ordinal, de escala politômica. Os pacientes estavam em diferentes graus de atividade da doença, a exemplo de pacientes que faleceram, durante o estudo clínico, devido à doença.
- 5) Quantidade de mg/kg ingerida: variável de natureza quantitativa contínua, de escala politômica. Os pacientes ingeriram quantidades diferentes de *psilocybin*.
- 6) Droga do grupo de controle: variável de natureza qualitativa nominal, de escala dicotômica. Os pacientes ingeriram como placebo diferentes substâncias.
- 7) Efeito terapêutico: variável de natureza qualitativa nominal, de escala dicotômica.
- 8) Gravidade dos sintomas nos testes de escala de níveis de depressão e ansiedade: variável de natureza qualitativa ordinal, de escala politômica. Os pacientes apresentavam diferentes níveis de depressão e ansiedade.
- 9) Testes de scores: variável de natureza qualitativa, de escala politômica. Os pacientes responderam a diferentes testes de score para os índices de depressão e ansiedade.
- 10) Mensuração de pressão: variável de natureza qualitativa, de escala politômica. Os pacientes tinham diferentes modos de mensuração de pressão
- 11) Intervalo entre as doses: variável de natureza quantitativa, de escala politômica. Os pacientes tinham diferentes intervalo entre as doses de *psicolobylin*.

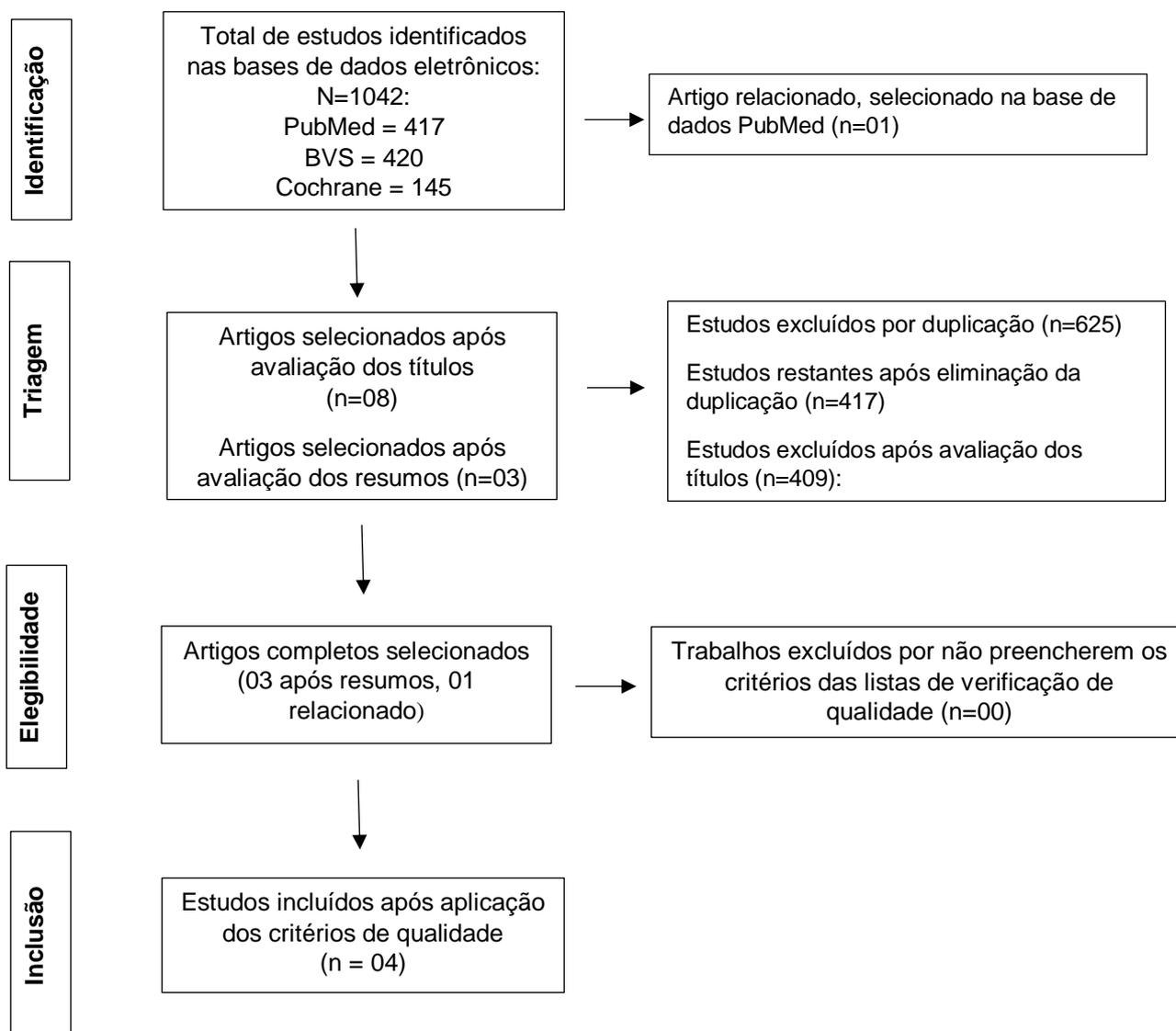
#### **4.7 Sínteses e apresentações**

Os resultados estão apresentados de forma descritiva em tabelas e quadros e posteriormente foram discutidos à luz da literatura abordada na Revisão Teórica (item 3) do presente trabalho.

## 5. RESULTADOS

O fluxograma apresentado a seguir identifica como os 1042 artigos foram encontrados para o presente trabalho, passando pelo processo de identificação, triagem, que incluiu a avaliação dos títulos e resumos, elegibilidade, análise dos artigos por completo, para verificar os critérios finais de elegibilidade, e inclusão.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos estudos elegíveis



Fonte: adaptado do modelo Fluxograma PRISMA<sup>41</sup>.

### 5.1 Avaliação de Risco de Viés Metodológico

O Quadro 1 apresenta a avaliação realizada dos artigos que compuseram a amostra deste estudo, onde é possível verificar que a avaliação do risco de viés foi realizada utilizando as ferramentas da escala *Joanna Briggs Institute (JBI)* da lista de verificação



10 Os desfechos foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento?	S	S	S	S
11 Os resultados foram medidos de forma confiável?	S	S	S	S
12 A análise estatística apropriada foi usada?	S	S	S	S
13 O projeto de ensaio foi apropriado, e quaisquer desvios do projeto RCT padrão (randomização individual, grupos paralelos) foram contabilizados na condução e análise do ensaio?	S	S	S	S

Fonte: Tafanaru, et al<sup>42</sup>

Legenda: S=sim; N=não; I=impreciso; NA=não se aplica.

## 5.2 Detalhamento das características e resultados dos artigos que compuseram a amostra deste estudo.

### 5.2.1 Artigo 01

Autor e Ano	Título	Objetivo	Base de Dados	Avaliação do risco de viés
Grob; et al, 2011 <sup>43</sup>	<i>Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer</i>	Estabelecer a viabilidade e segurança para um modelo de tratamento de alucinógenos em pacientes com ansiedade e câncer em estágio avançado	PubMed	92%

O estudo de Grob<sup>43</sup> foi desenvolvido com 12 pacientes, sendo 11 deles mulheres e 01 homem. Todos os indivíduos estavam em estágio avançado de câncer. 08 dos 12 pacientes completaram os 06 meses do estudo. 11 dos 12 pacientes completaram pelos menos 04 meses do estudo. E todos os 12 completaram ao menos 03 meses do estudo. 02 participantes morreram durante o estudo e outros 02 ficaram muito doentes para continuarem.

Todos receberam *psilocybin* (0.2mg/kg) em um encontro e niacin (250mg), como placebo, no outro encontro. A ordem que os pacientes receberam as drogas não foram reveladas. Houve monitoramento da pressão sanguínea, batimento cardíaco e temperatura durante o consumo das substâncias.

No estudo, Charles<sup>41</sup> utilizou diversas ferramentas e escalas para avaliação psicológica dos pacientes, com seus resultados descritos a seguir:

- 1) *5-Dimension Altered States of Consciousness profile (5D-ASC)* – demonstrou diferença subjetiva entre as experiências com placebo e com a psilocybina, particularmente nas dimensões “*oceanic boundless*” e “*visionary restructuralization*”. Além disso, também foi percebida alteração nas dimensões “dissolução do ego ansioso” e “*auditory alterations*”. Os itens com diferença marcantes incluíram “estados de desrealização positiva”, “despersonalização positiva”, “senso de tempo alterado”, “humor positivo” “experiências tipo mania” e “imaginação facilitada”. Itens sem diferença consideráveis incluíram “desrealização ansiosa”, “desordem de pensamento”, “ilusão”, “medo da perda de controle do pensamento” e “medo da perda de controle do corpo”.
- 2) *Beck Depression Inventory (BDI)* – Não houve diferença significativa no teste feito 01 dia antes do consumo de *psilocybin* para o teste feito 02 semanas após a ingestão.
- 3) *Profile of Mood States (POMS)* – Foi detectada uma tendência de redução do “*adverse mood*” do teste aplicado 01 dia antes da ingestão para o teste aplicado 02 semanas após o consumo. Melhora no humor foi percebida em 11 dos pacientes nos scores POMS após a ingestão de *psilocybin*. No teste feito após 06 meses não houve alteração significativa nos escores em relação ao teste feito 01 dia antes do consumo.
- 4) *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)* – Apesar de não terem sido reveladas diferenças substanciais nos testes feitos 01 dia antes do consumo e 02 dias após o consumo, nos testes feitos, 01 mês e 03 meses após a ingestão de *psilocybin*, foram detectadas diminuição significativa do traço de ansiedade. No teste feito após 06 meses do consumo, essa diminuição não permaneceu.
- 5) *The Brief Psychiatric Rating Scale* – Não revelou diferenças significativas ao fim da sessão de consumo de *psilocybin* e placebo.

### 5.2.2 Artigo 02

Autor e Ano	Título	Objetivo	Base de Dados	Avaliação do risco de viés

<p><i>Griffiths, et al, 2016</i><sup>44</sup></p>	<p>Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial</p>	<p>Investigar os efeitos de uma dose baixa (placebo – 1 ou 3 mg/70 kg) vs. uma dose alta (22 ou 30mg/70kg de psilocybin administrada em uma sequência balanceada com 5 semanas entre as sessões</p>	<p>PubMed</p>	<p>92%</p>
---	--	---	---------------	------------

O estudo de *Griffiths, et al*<sup>42</sup> foi desenvolvido com 51 pacientes, sendo 25 deles mulheres e 26 homens, todos diagnosticados com câncer e com uma enfermidade do DSM-IV que incluía ansiedade ou alteração de humor, e que completaram ao menos uma sessão.

Os pacientes foram separados em 02 grupos, um deles recebeu uma alta dose de *psilocybin* no primeiro encontro (22 ou 30mg/kg) e uma baixa dose de *psilocybin* no segundo encontro (1 ou 3 mg/kg), enquanto o outro grupo seguiu o processo contrário.

Durante o uso, foram monitorados os batimentos cardíacos e pressão sanguínea, dos pacientes. Além disso, 02 monitores da sessão receberam um escore de avaliação do comportamento do paciente durante o consumo.

No estudo, foram utilizadas diversas ferramentas e escalas para avaliação psicológica dos pacientes em diferentes momentos, sendo elas: imediatamente após a inscrição no estudo, cerca de 05 semanas após cada uma das sessões e cerca de 06 meses após a segunda sessão.

Para análise primária dos resultados terapêuticos foram utilizadas 02 escalas de avaliação de depressão, GRID-HAM-D-17, e ansiedade, HAM-A associada à SIGH-A. Para análise secundária dos resultados foram utilizadas 15 escalas de autoavaliação focadas em sintomas psiquiátricos, em que os pacientes pontuariam diversos sintomas psiquiátricos nos diferentes momentos de aplicação dos testes. Além disso, 03 escalas para avaliação da espiritualidade foram desenvolvidas com os pacientes em 03 diferentes encontros.

Também foram feitas entrevistas por telefone com observadores (familiares, amigos ou colegas de trabalho) acerca das atitudes e comportamento do paciente.

A análises dos escores das escalas após os diversos encontros indicaram que a *psilocybin* produziu largos e sustentáveis efeitos nas 02 escalas de análises primária. Nos totais dos 17 escores utilizados para resultados terapêuticos, 16 demonstraram efeitos significativos de melhora. Taxas de respostas clínicas significativas e remissão dos sintomas foram detectadas nas 02 escalas de análise primária, até mesmo, 06 meses após o consumo de *psilocybin*. Esse resultado foi associado ao consumo de *psilocybin*, porque os pacientes que ingeriram o fármaco como placebo, em baixas doses, tiveram grandes diferenças de respostas clínicas em relação àqueles que consumiram a *psilocybin* na forma terapêutica, em altas doses.

Nas entrevistas com os observadores, também foi descrito significante mudança, positiva, nas atitudes e comportamentos dos pacientes, além de todas as 03 mensurações da espiritualidade, terem demonstrado similar melhora, em geral, sustentadas após 06 meses do consumo da substância.

### 5.2.3 Artigo 03

Autor e Ano	Título	Objetivo	Base de Dados	Avaliação do risco de viés
Ross; <i>et al</i> , 2016 <sup>45</sup>	Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial	Verificar os efeitos terapêuticos do consumo de psilocybin em pacientes diagnosticados com câncer e sintomas relacionados à depressão e ansiedade	PubMed	100%

O estudo de Ross<sup>45</sup> foi desenvolvido com 42 pacientes, porém 09 ficaram inelegíveis para randomização, 01 faleceu e 01 retirou o consento. Os 31 pacientes restantes foram randomizados, desses, 29 consumiram ao menos 01 dose, sendo 18 deles mulheres e 11 homens, todos com câncer e diagnosticado com espectro ansioso a partir do DSM-IV, 26 consumiram as 02 doses e 23 pacientes completaram os testes, 6 meses após o consumo da segunda dose.

Os pacientes foram separados em 02 grupos, dos quais, um deles iria consumir primeiro o placebo (niacin 250mg – 15 pacientes), na sessão 01 e, no segundo

encontro, a *psilocybin* (0.3mg/kg – 16 pacientes), na sessão 02, o segundo grupo seguiu o processo inverso. A ordem de consumo não foi revelada aos pacientes.

Durante o consumo, foram mensurados pressão sanguínea e batimentos cardíacos em 09 oportunidades, em um espaço de seis (06) horas.

Ross<sup>45</sup> utilizou-se de diversas ferramentas e escalas para avaliação psicológica e psiquiátrica dos pacientes. Para análise primária dos resultados terapêuticos (escores de depressão e ansiedade), foram utilizadas 03 ferramentas: HADS, BDI e STAI com diversas escalas para avaliação da redução de sintomas depressivos e ansiosos. Nessas ferramentas foi verificada diferença larga e significativa entre o grupo de controle e o grupo terapêutico, com imediatos, substanciais e sustentáveis benefícios clínicos em termos de redução de sintomas de depressão e ansiedade.

O grupo que utilizou *psilocybin* primeiro, teve imediata redução dos sintomas que perdurou de maneira significativa nos testes feitos, aproximadamente, 08 meses após o consumo da substância. Antes da troca de drogas, os pacientes que utilizaram o placebo, niacina, primeiro, não demonstraram reduções significativas de sintomas. Logo após a troca, e conseqüente consumo da *psilocybin* (sessão 02), esses pacientes demonstraram redução significativa de sintomas de ansiedade e depressão que persistiram até o fim do estudo.

Para análise secundária dos resultados (estresse existencial relacionado ao câncer), como desesperança, atitude, desmoralização e progresso da doença, foram utilizadas 4 ferramentas em 3 diferentes momentos (no início do estudo, 2 semanas após a dose 01 e 26 semanas após a dose 02):

- 1) *Demoralization (DEM) scale* – autorrelato da desmoralização como desamparo, desespero, angústia existencial, perda de esperança e significado na vida, sensação de desistir e desejo de morte.
- 2) *Hopeless Assessment and Illness (HAI) scale* – autorrelato da desesperança em câncer avançado
- 3) *Death Anxiety Scale (DAS)* – questionário de autorrelato avaliando o nível de ansiedade diante da morte
- 4) *Death Transcedente Scale (DTS)* – autorrelato de atitudes positivas e adaptações à finitude da vida

Para avaliação da qualidade de vida dos pacientes, foi aplicado em 3 momentos (no início do estudo, após 02 semanas da dose 01 e 26 semanas após a dose 02) o *World Health Organization Quality of Life scale (WHO-Bref)*, que é uma autoavaliação da qualidade de vida em quatro setores: físico, psicológico, relações sociais e meio social.

Foi detectado em curto prazo (2 semanas após ingestão da *psilocybin*) que o grupo que ingeriu a *psilocybin*, em relação ao grupo controle, produziu reduções na desmoralização e desesperança relacionadas ao câncer, além de melhorar o bem-estar espiritual e a qualidade de vida nos domínios físicos, psicológicos e ambientais. Esses efeitos ainda foram percebidos mais de 06 meses após o consumo da *psilocybin*.

Já na avaliação da espiritualidade, foi utilizada a ferramenta *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being (FACIT-SWB)*, que é uma medida de autorrelato de bem-estar espiritual em três escalas: significado/paz, fé, e bem-estar espiritual.

#### 5.2.4 Artigo 04

Autor e Ano	Título	Objetivo	Base de Dados	Avaliação do risco de viés
<i>Agin-Liebes, et al, 2020</i> <sup>46</sup>	Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer	Verificar os efeitos terapêuticos do consumo de psilocybin em pacientes diagnosticados com câncer e sintomas relacionados à depressão e ansiedade à longo prazo	PubMed	100%

O estudo de *Agin-Liebes, et al*<sup>46</sup> foi desenvolvido com 15 pacientes, sendo 09 deles mulheres e 06 homens. Todos os indivíduos tinham diagnóstico de câncer, sendo 60% deles com estágio inicial da enfermidade. 14 dos pacientes completaram o estudo e 01 faleceu.

Nesse estudo, *Agin-Liebes, et al*<sup>46</sup> desenvolveram um follow-up de longo prazo do estudo de Ross em dois momentos, o primeiro em média após 3,2 anos (*first long term*

*follow up* – 1º LTFU) e o segundo após 4,5 anos (*second long term follow up* – 2º LTFU) da data de uso da *psilocybin* pelos pacientes de Ross. Nenhum dos pacientes relataram efeitos negativos ou adversos da terapia com uso de *psilocybin*.

Para análise primária dos resultados, *Agin-Liebes, et al*<sup>46</sup> utilizaram das mesmas ferramentas que o estudo fonte utilizou para avaliação dos escores de depressão e ansiedade: HADS, BDI e STAI.

*Agin-Liebes, et al*<sup>46</sup> compararam o resultado das ferramentas HADS, BDI e STAI no primeiro momento de aplicação do questionário de Ross, com seus pacientes (antes do consumo de *psilocybin*), no último momento (após 6,5 meses do consumo de *psilocybin*) e nos 02 momentos aplicados por ela: após 3,2 anos e após 4,5 anos do consumo da *psilocybin*. Nessa comparação, foi detectada significativa redução estatística em relação ao primeiro momento de Ross nos outros três momentos de aplicação das escalas.

No 2º LTFU (após 4,5 anos do consumo), 57% dos pacientes demonstraram uma resposta clínica significativa para ansiedade no HADS-A, uma subescala do HADS para mensuração da ansiedade. 71% dos pacientes demonstraram redução clínica significativa no estresse global na subescala HADS-T, que mensura ansiedade e depressão combinadas. As percentagens de resposta clínica para depressão no HADS-D e BDI ficaram entre 57 e 79% e 50 e 79%, respectivamente, na redução dos sintomas depressivos.

Para análise secundária dos resultados, *Agin-Liebes, et al*<sup>46</sup> também se utilizaram das mesmas ferramentas utilizados por Ross: HAI, DAS e DTS, com exceção da *DEM scale*.

Foi percebido significativa redução em desesperança, desmoralização e ansiedade de morte após os 6,5 meses do consumo, após os 3,2 anos (1º LTFU) e após os 4,5 anos (2º LTFU).

Para avaliação da qualidade de vida dos pacientes, *Agin-Liebes, et al*<sup>46</sup> aplicaram o *The World Health Organization Quality of Life-Brief Version (WHOQOL-BREF)*, que consiste em um questionário de 26 itens para verificação da qualidade de vida em quatro domínios: saúde física, bem-estar psicológico, relações sociais e meio social. O resultado do questionário apresentou incremento no setor psicológico (autoestima

e saúde psicológica) e meio social (segurança física, condições financeiras, participações em atividades recreativas) no 1º LTFU, porém, não foi sustentado no 2º LTFU.

Na avaliação da espiritualidade, Gabrielle (et al) utilizou-se da mesma escala que Ross (et al), a *FACIT-Sp-12*, para verificação do bem-estar espiritual. Foi detectada melhora no bem-estar espiritual e nos domínios da fé no 2º LTFU.

Além disso, *Agin-Liebes, et al*<sup>46</sup> adicionaram o questionário *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ-30) para análise da experiência mística, que consiste em um auto questionário de 30 itens para mensuração das qualidades da experiência mística decorrente do uso de psicodélico. Gabrielle (et al), não detectou correlação entre as pontuações no questionário místico encontrada no dia de administração da *psilocybin* com o questionário místico no 2º LTFU.

Por fim, *Agin-Liebes, et al*<sup>46</sup> aplicaram o questionário *The Persisting Effects Questionnaire* para verificar a presença de efeitos persistentes na atitude, humor, comportamento e experiência de espiritualidade. No estudo, Gabrielle retirou 04 dos 89 itens originais do questionário. Nele, os pacientes indicaram atribuições positivas às experiências de *psilocybin* que persistiram até o 2º LTFU.

96% dos pacientes ranquearam o consumo de *psilocybin* como uma das 5 experiências espirituais mais significativas da sua vida. 86% associaram o consumo de *psilocybin* com incremento na satisfação da vida ou bem-estar. 100% dos voluntários reportaram “moderada”, “forte” ou “extrema” mudança positiva no comportamento atribuída ao uso de *psilocybin*.

Não foi relacionado o status do câncer (parcial ou completa remissão versus diagnóstico ativo) com interação significativa com nenhum dos escores nas mensurações.

## 6. DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática consiste em uma pesquisa que buscou uma alternativa para o tratamento tradicional de depressão e ansiedade em pacientes com câncer e/ou abordagem de medicina paliativa. Assim, buscou-se identificar nos 04 estudos que compuseram a amostra, evidências científicas que retratassem a eficácia do tratamento com *psilocybin*, a ocorrência de reações adversas e a adesão a esse tratamento relativamente recente na medicina.

Todos os 04 artigos documentaram uma considerável e sustentável eficácia do tratamento desses transtornos com a *psilocybin*. Na avaliação do estado psicológico dos pacientes e efeito terapêutico do tratamento foi detectada, nos estudos de Grob *et al*<sup>43</sup>, Griffiths, *et al*<sup>44</sup> e Ross *et al*<sup>45</sup>, uma redução de intensidade em diversos sintomas depressivos e ansiosos.

Mesmo utilizando a menor dose dentre os 03 ensaios clínicos, Grob<sup>x</sup> encontrou resultados positivos na redução de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes em estágio avançado de câncer. No escore *Profile of Mood States* foi percebida melhora no humor em 11 dos 12 pacientes que fizeram ingestão de *psilocybin*. Durante o estudo, Grob *et al*<sup>43</sup> não registrou nenhum evento de efeito adverso negativo significativo, não havendo intervenção médica para tratamento de possíveis efeitos.

No estudo de Griffiths, *et al*<sup>44</sup>, desenvolvido com 51 indivíduos, foi encontrado efeitos significativos de melhora em 16 dos 17 escores utilizados para avaliação de resultados terapêuticos. Taxas de respostas clínicas significativas e remissão dos sintomas ainda foram detectadas 06 meses após o consumo da substância. Nesse estudo, Griffiths, *et al*<sup>44</sup> utilizou-se dos observadores (familiares, amigos ou colegas de trabalho), para ter acesso uma avaliação fidedigna do comportamento dos pacientes no dia a dia, e esses descreveram uma significativa e positiva mudança nas atitudes e comportamentos dos pacientes. No seu ensaio, Roland iniciou seu estudo utilizando a maior dose de *psilocybin* aqui descrita (30mg/70kg), porém, após 02 dos 03 primeiros participantes que fizeram uso de *psilocybin* saírem do estudo, um por vomitar logo após a ingestão do medicamento, outro por questões pessoais, a dose foi reduzida para 22mg/70kg. Nesse contexto, em 2011, Griffiths, *et al* (2011)<sup>47</sup> desenvolveram um estudo com *psilocybin*, no qual 06 dos 07 participantes que ingeriram doses de 30mg/70kg tiveram extremos escores de medo, enquanto apenas 01 dos 06 pacientes que ingeriram

20mg/70kg registraram, possivelmente sugerindo que, em conformidade com Griffiths<sup>44</sup>, maiores doses possam gerar maior ocorrência de efeitos adversos negativos. Em outro estudo desenvolvido em 2016, Carhart-Harris, et al<sup>48</sup> para verificar a eficácia e segurança de *psilocybin* para tratamento de depressão maior, todos os 12 pacientes tiveram boa tolerabilidade e não foram detectados efeitos adversos sérios ou inesperados, utilizando doses de 10 e 25mg. Durante todo o estudo, nenhuma reação adversa séria ocorreu. Ressalta-se que nesse estudo de Carhart-Harris, et al<sup>48</sup> foi detectada náusea ou vômitos em apenas 15% dos pacientes na sessão de alta dose e em nenhum dos pacientes na sessão de baixa dose. Também foi registrado episódios de ansiedade transitória em 26% dos pacientes na sessão de alta dose e 15% nos pacientes na sessão de baixa dose. Não houve casos de alucinação persistente, psicose ou percepção distorcida. Não houve necessidade de intervenção médica por efeitos adversos durante o estudo. Em conformidade, em estudo desenvolvido com 95 participantes por Michael Bogenschultz<sup>39</sup> para tratamento de alcoolismo com *psilocybin*, em doses entre 25 e 40 mg/70kg, não foram registrado efeitos adversos significantes.

No estudo de Ross<sup>45</sup> em que todos os pacientes haviam sido diagnosticados com câncer, foi verificada diferença larga e significativa entre o grupo controle e o grupo terapêutico com imediatos, substanciais e sustentáveis benefícios clínicos em relação aos sintomas de depressão e ansiedade, nas 03 escalas utilizadas para avaliação de efeitos terapêuticos: *Hospital Anxiety and Depression Scale*, *Beck Depression Inventory* e *The State-Trait Anxiety Inventory*. Antes da troca de drogas (placebo e *psilocybin*), os indivíduos que haviam utilizado o placebo no primeiro encontro do estudo não demonstraram redução significativa de sintomas nas escalas. No curto prazo (2 semanas) e longo prazo (mais de 06 meses) após a ingestão do medicamento, foi percebido redução na desmoralização e desesperança em relação ao câncer nos pacientes, além de melhora no bem-estar espiritual e na qualidade de vida em domínios físicos, psicológicos e ambientais. Não houve registro de nenhum efeito adverso grave, que necessitasse de intervenção médica ou psiquiátrica. Não houve intervenção farmacológica para efeitos adversos. Também não foram registrados abuso ou desenvolvimento de vício por *psilocybin* pelos pacientes, psicose prolongada ou alucinação persistente. Foi detectado náusea em 14% dos pacientes e dor de cabeça em 28%. O efeito adverso psiquiátrico mais comum foi, ansiedade

transitória em 17% dos pacientes. Davis<sup>37</sup> também não registrou efeitos adversos sérios em nenhum dos 27 pacientes no tratamento com *psilocybin* para depressão severa.

Nos 03 ensaios clínicos <sup>43-45</sup>, não foram registrados efeitos adversos sérios ou que necessitassem de intervenção médica durante ou após a sessão de consumo de *psilocybin*. Os resultados dos ensaios reforçam a ideia de Fantegrossi e Woods<sup>34</sup> que a *psilocybin* demonstra baixos riscos de abuso e toxicidade fisiológica.

No estudo mais recente, desenvolvido por *Agin-Liebes, et al*<sup>46</sup>, com 15 pacientes no método de *long-term follow-up (LTFU)*, nenhum dos pacientes relataram efeitos negativos ou adversos da terapia com uso de *psilocybin* mesmo após 4,5 anos da medicação. No 2º LTFU (após 4,5 anos do consumo), 57% dos pacientes demonstraram uma resposta clínica significativa para ansiedade na subescala HADS-A, enquanto 71% dos pacientes demonstraram redução clínica significativa no estresse global na subescala HADS-T. Além de contínua redução na desesperança e desmoralização em ambos os LTFU. No estudo, 86% dos pacientes associaram o consumo da *psilocybin* com uma melhora na sua satisfação com a vida e bem-estar e 100% associaram o uso com alguma mudança positiva em seu comportamento. Em conformidade com esses achados, *Gukasyan, et al*<sup>48</sup> não descreveram efeitos adversos graves em nenhum dos 24 pacientes que utilizaram *psilocybin* para o tratamento de depressão severa e foram acompanhados em um LTFU de 12 meses.

Embora essa revisão tenha sido cuidadosamente realizada e apresente importantes insights, há algumas limitações que devem ser mencionadas. A primeira relaciona-se ao número de indivíduos nos ensaios clínicos. O maior dos estudos, realizado por *Griffiths, et al*, tem 51 participantes. Também é perceptível a limitação acerca da descrição dos efeitos colaterais, como, por exemplo, o grau dos efeitos de náusea e ansiedade. Além disso, a baixa quantidade de estudos clínicos randomizados com *psilocybin*, para tratamento de outras enfermidades, dificulta o cruzamento de dados para obter uma descrição mais precisa dos efeitos colaterais desse tratamento de uma maneira mais ampla.

## 7 CONCLUSÃO

O presente estudo apresenta promissores efeitos da *psilocybin* para tratamento de depressão e ansiedade em pacientes enfermos com câncer e em abordagem de medicina paliativa. Porém, é necessário a realização de estudos com amostras maiores, para verificar a ocorrência dos efeitos positivos em grandes populações. Também urge a necessidade de estudos comparativos da *psilocybin* com outras drogas de utilização tradicional, como ansiolíticos e antidepressivos, para tratamento dessas enfermidades psiquiátricas e verificar a eficácia dessa nova opção terapêutica frente as já disponibilizadas.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Palliative care [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/palliative-care>
2. O'Connor M, White K, Kristjanson LJ, Cousins K, Wilkes L. The prevalence of anxiety and depression in palliative care patients with cancer in Western Australia and New South Wales. *Med J Aust* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jun 13];193(5 SUPPL.):S44–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03927.x>
3. Cui R. Ranji Cui Ph.d & Professo. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):480.
4. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020;11(December):1–21.
5. Mental disorders [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
6. O'Mahony S, Goulet J, Kornblith A, Abbatiello G, Clarke B, Kless-Siegel S, et al. Desire for hastened death, cancer pain and depression: Report of a longitudinal observational study. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(5):446–57.
7. Drug Interactions In Palliative Care - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551619/>
8. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):391–6.
9. Dame Cicely Saunders, founder of the modern hospice movement, dies | The BMJ [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.bmj.com/content/suppl/2005/07/18/331.7509.DC1>
10. Morrison RS, Meier DE. Palliative Care. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp035232> [Internet]. 2004 Jun 17 [cited 2022 Jun 13];350(25):2582–90. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp035232>
11. Shinde AM, Dashti A. Palliative care in lung cancer. *Cancer Treat Res* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jun 13];170:225–50. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-40389-2\\_11](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-40389-2_11)
12. Boersma I. Palliative. *Encycl Cancer*. 2011;2759–2759.
13. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, Dionne-Odom JN, Ernecoff NC, Hanmer J, et al. Association between palliative care and patient and caregiver outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(20):2104–14.
14. Dumanovsky T, Augustin R, Rogers M, Lettang K, Meier DE, Morrison RS. The growth of palliative care in U.S. Hospitals: A status report. *J Palliat Med*. 2016;19(1):8–15.

15. O que é câncer? | INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>
16. Cancer Statistics - NCI [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
17. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jun 13];25(1):16–27. Available from: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/25/1/16/157144/Global-Cancer-Incidence-and-Mortality-Rates-and>
18. Bouleuc C, Burnod A, Angellier E, Massiani MA, Robin ML, Copel L, et al. [Early palliative care in oncology]. *Bull Cancer* [Internet]. 2019 Jun 4 [cited 2022 Jun 13];106(9):796–804. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31174856>
19. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jun 13];9(4):217. Available from: </pmc/articles/PMC7310786/>
20. Bauman JR, Temel JS. The Integration of Early Palliative Care With Oncology Care: The Time Has Come for a New Tradition. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jun 13];12(12):1763–71. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/12/12/article-p1763.xml>
21. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Aug 19 [cited 2022 Jun 13];363(8):733–42. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1000678>
22. Grudzen CR, Richardson LD, Johnson PN, Hu M, Wang B, Ortiz JM, et al. Emergency Department–Initiated Palliative Care in Advanced Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Jun 13];2(5):591–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2481021>
23. Sharpe M, Strong V, Allen K, Rush R, Postma K, Tulloh A, et al. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: Screening and unmet treatment needs. *Br J Cancer*. 2004;90(2):314–20.
24. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*. 2011 Feb 1;12(2):160–74.
25. Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O’Carroll A, Zarinehbafe S, et al. Potential Drug Interactions in Cancer Patients Receiving Supportive Care Exclusively. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(5):535–43.
26. O’Leary J, Pawasauskas J, Brothers T. Adverse Drug Reactions in Palliative Care. <https://doi.org/10.1080/15360288.2018.1513435> [Internet]. 2019 Jul 3 [cited 2022 Jun 13];32(2–3):98–105. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15360288.2018.1513435>

27. Ogu CC, Maxa JL. Drug Interactions Due to Cytochrome P450. 2000 [cited 2022 Jun 13];13(4):421–3. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ubmc20>
28. Bouso JC, Palhano-Fontes F, Rodríguez-Fornells A, Ribeiro S, Sanches R, Crippa JAS, et al. Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Apr 1;25(4):483–92.
29. Aday JS, Bloesch EK, Davoli CC, Ocasio-Cortez A, Yang A. 2019: A year of expansion in psychedelic research, industry, and deregulation: <https://doi.org/10.1177/2050324520974484> [Internet]. 2020 Nov 25 [cited 2022 Jun 13];6:205032452097448. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050324520974484>
30. De Araujo DB, Ribeiro S, Cecchi GA, Carvalho FM, Sanchez TA, Pinto JP, et al. Seeing with the eyes shut: Neural basis of enhanced imagery following ayahuasca ingestion. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2022 Jun 13];33(11):2550–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hbm.21381>
31. Viol A, Palhano-Fontes F, Onias H, De Araujo DB, Viswanathan GM. Shannon entropy of brain functional complex networks under the influence of the psychedelic Ayahuasca. *Sci Reports* 2017 71 [Internet]. 2017 Aug 7 [cited 2022 Jun 13];7(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-06854-0>
32. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor’s office or clinic | FDA [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>
33. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Mol* 2021, Vol 26, Page 2948 [Internet]. 2021 May 15 [cited 2022 Jun 13];26(10):2948. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/10/2948/htm>
34. Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurother* 2017 143 [Internet]. 2017 Jun 5 [cited 2022 Jun 13];14(3):734–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-017-0542-y>
35. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Apr 15 [cited 2022 Jun 13];384(15):1402–11. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032994>
36. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Reports* 2017 71 [Internet]. 2017 Oct 13 [cited 2022 Jun 13];7(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13282-7>
37. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al.

- Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jun 13];78(5):481–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2772630>
38. Mertens LJ, Wall MB, Roseman L, Demetriou L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jun 13];34(2):167–80. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881119895520>
  39. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa P, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2015 Jan 13 [cited 2022 Jun 13];29(3):289–99. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881114565144>
  40. Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder | *Psychiatrist.com* [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/ocd/safety-tolerability-efficacy-psilocybin-patients-obsessive/>
  41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
  42. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. The Joanna Briggs Institute, 2017.
  43. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, et al. Estudo piloto do tratamento com psilocibina para ansiedade em pacientes com câncer em estágio avançado. *Psiquiatria Arch Gen*. 2011; 68(1): 71-78. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.116.
  44. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, Cosimano MP, Klinedinst MA. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec;30(12):1181-1197. doi: 10.1177/0269881116675513. PMID: 27909165; PMCID: PMC5367557.
  45. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, Mennenga SE, Belser A, Kalliontzi K, Babb J, Su Z, Corby P, Schmidt BL. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec;30(12):1165-1180. doi: 10.1177/0269881116675512. PMID: 27909164; PMCID: PMC5367551.
  46. Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, Mennenga SE, Ponté KL, Guss J, Bossis AP, Grigsby J, Fischer S, Ross S. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with

life-threatening cancer. *J Psychopharmacol*. 2020 Feb;34(2):155-166. doi: 10.1177/0269881119897615. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31916890.

Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Dec;218(4):649-65. doi: 10.1007/s00213-011-2358-5. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21674151; PMCID: PMC3308357.

47. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, Bloomfield E, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Pilling S, Curran VH, Nutt DJ. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. [www.thelancet.com/psychiatry](http://www.thelancet.com/psychiatry) Vol 3 July 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)
48. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, Griffiths RR. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol*. 2022 Feb;36(2):151-158. doi: 10.1177/02698811211073759. PMID: 35166158; PMCID: PMC8864328.