

O papel da Psilocibina no tratamento de depressão resistente

The role of Psilocybin in the treatment of resistant depression

DOI:10.34119/bjhrv4n2-395

Recebimento dos originais: 19/03/2021

Aceitação para publicação: 19/04/2021

Giovanni Pereira Pio

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF

E-mail: pio.giovanni@gmail.com

Aline Moreira Vitorino

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF

Naira Braga Aidar

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF

Alissa Amoras Magalhães

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF

Eduardo Cammerer Mombelli

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF

Gabriela Marques Ferraz

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos

SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF

Rodrigo Pereira Pio

Médico Residente de Psiquiatria do Hospital Psiquiátrico São Pedro.

Av. Bento Gonçalves, 2460 - Partenon, Porto Alegre - RS

RESUMO

Introdução: A depressão é um transtorno psiquiátrico caracterizado por episódios agudos ou recorrentes de humor deprimido e perda de interesse ou prazer, levando a prejuízos funcionais ao paciente. A psilocibina é uma droga psicodélica com propriedades alucinógenas e serotoninérgicas derivada de cogumelos do gênero *Psilocybe*. Estudos recentes demonstram potenciais efeitos terapêuticos dessa substância em pacientes com

depressão refratária. Metodologia: Realizou-se uma revisão sistemática, com busca ativa de artigos, na biblioteca Pubmed. A estratégia de busca para a biblioteca utilizou a pesquisa com os descritores: “psilocibina”, “depressão”, “tratamento” e seus correspondentes na língua inglesa. Foram filtradas publicações em todos os períodos. Dentre os 88 estudos inicialmente filtrados, foram selecionadas 8 publicações que mais se adequaram à temática e que apresentavam maior relevância. Foram excluídos estudos com metodologias contestáveis e estudos diferentes de Ensaio Clínico; Revisões Sistemáticas; Meta-Análises e Testes Controlados Randomizados, além dos trabalhos publicados em revista com Qualis inferior à B3. Discussão: A psilocibina é um agonista do receptor de serotonina e um psicodélico clássico encontrado em alguns cogumelos. O efeito psicodélico dessa droga é mediado especificamente pelo agonista do receptor de serotonina (5-HT_{2A}), com algum efeito em receptores (5-HT_{1A} e 5-HT_{2C}), sem efeitos diretos em receptores dopaminérgicos. Esse fármaco atua no córtex pré-frontal medial, reduzindo seu fluxo sanguíneo e normalizando sua hiperatividade. Este mecanismo altera a atividade cerebral indutora do humor depressivo. Desta maneira, a substância caracteriza uma nova farmacocinética entre os antidepressivos, visto que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina não são agonistas diretos do receptor 5-HT_{2A}. Conclusão: A psilocibina tem potencial terapêutico promissor no campo do tratamento para depressão resistente. Contudo, destaca-se a necessidade de pesquisas com maiores amostras de voluntários, principalmente no que diz à sua aplicabilidade, assim como determinar uma dose mais eficaz.

Palavras-chave: psilocibina, depressão, tratamento

ABSTRACT

Introduction: Depression is a psychiatric disorder characterized by acute or recurrent episodes of depressed mood and loss of interest or pleasure, leading to functional impairment to the patient. Psilocybin is a psychedelic drug with hallucinogenic and serotonergic properties derived from mushrooms of the genus *Psilocybe*. Recent studies have shown potential therapeutic effects of this substance in patients with refractory depression. **Methodology:** A systematic review was carried out, with an active search for articles in the Pubmed library. The library search strategy used the following descriptors: "psilocybin", "depression", "treatment", and their English language equivalents. Publications in all periods were filtered. Among the 88 studies initially filtered, 8 publications were selected that best suited the theme and presented the greatest relevance. Studies with questionable methodologies and studies different from Clinical Trials, Systematic Reviews, Meta-Analyses and Randomized Controlled Trials were excluded, as well as those published in journals with Qualis below B3. **Discussion:** Psilocybin is a serotonin receptor agonist and a classic psychedelic found in some mushrooms. The psychedelic effect of this drug is mediated specifically by serotonin receptor agonist (5-HT_{2A}), with some effect on receptors (5-HT_{1A} and 5-HT_{2C}), without direct effects on dopaminergic receptors. This drug acts in the medial prefrontal cortex, reducing its blood flow and normalizing its hyperactivity. This mechanism alters the depressive mood-inducing brain activity. Thus, the substance characterizes a new pharmacokinetics among antidepressants, since selective serotonin reuptake inhibitors are not direct agonists of the 5-HT_{2A} receptor. **Conclusion:** Psilocybin has promising therapeutic potential in the field of treatment for resistant depression. However, it highlights the need for research with larger samples of volunteers, especially regarding its applicability, as well as determining a more effective dose.

Keywords: psilocybin, depression, treatment

1 INTRODUÇÃO

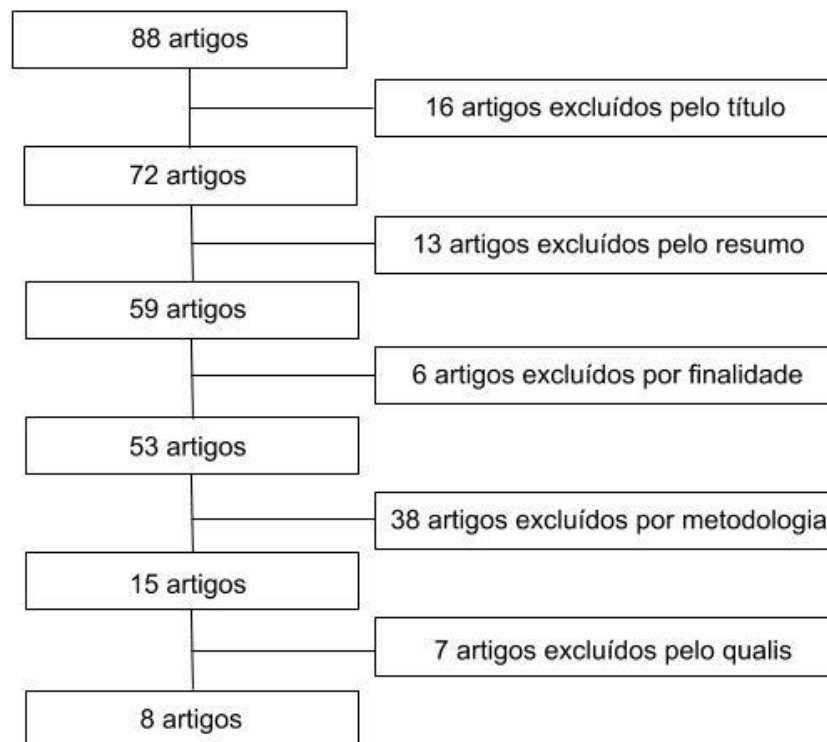
A depressão se caracteriza por ser uma síndrome psiquiátrica de natureza multifatorial da área afetiva ou do humor e que afeta mais de 320 milhões de indivíduos no planeta.¹ O número de pessoas que convivem com esta doença aumentou 18% entre 2005 e 2015, tornando-se a maior causa de incapacidade funcional no mundo.² Apesar da crescente incidência desta patologia e dos consequentes avanços terapêuticos dos últimos tempos, estima-se que 44% dos pacientes não respondem a duas terapias antidepressivas consecutivas, e cerca de 33% não obtém resposta após quatro terapias distintas consecutivas com antidepressivos tradicionais.³ Para isto, atualmente, existe uma crescente busca por parte dos pesquisadores no que tange entender melhor a fisiopatologia desta síndrome. A explicação mais aceita se dá pela teoria dos neurotransmissores monoaminérgicos, sobretudo, a serotonina e a norepinefrina. Acredita-se que estas monoaminas são produzidas de forma reduzida através de alteração de receptores pré-sinápticos, ocorrendo depleção desses neurotransmissores e resultando em episódios recorrentes de tristeza, avolia e alterações de pensamentos.

Novas pesquisas voltadas para este campo trouxeram ensaios clínicos que sugerem que a terapia psicodélica assistida através do uso de psilocibina pode ser uma alternativa promissora em pacientes com depressão resistente aos tratamentos tradicionais. A psilocibina é um alcalóide fúngico derivado de cogumelos do gênero *Psilocybe*. Possui efeito agonista não-seletivo do receptor serotoninérgico (5-HT_{2A}) com pequena ação em receptores (5-HT_{1A} e 5-HT_{2C}), sem efeito direto em receptores dopaminérgicos. É classicamente reconhecida por suas propriedades psicodélicas que são utilizadas para fins culturais diversos justamente pelo seu agonismo serotoninérgico em (5-HT_{2A}).⁴ Esta substância pode ser caracterizada pela sua baixa toxicidade fisiológica no organismo associado a um perfil de segurança bem estabelecido.⁵ Para a presente revisão, foram considerados estudos laboratoriais terapêuticos da psilocibina a serem descritos posteriormente, sendo a substância administrada como parte de uma psicoterapia estruturada.

2 METODOLOGIA

Consiste em uma revisão sistemática realizada por meio de busca na base de dados PUBMED. A estratégia de busca para pesquisa utilizou os seguintes descritores: (“psilocybin” AND "depression" AND “treatment”) e seus correspondentes na língua portuguesa. Como critério de inclusão foram filtradas todas as publicações sem restrição de período. Foram excluídos artigos com títulos, resumo e finalidade não relacionados ao tema proposto. Além desses, foram excluídos também estudos com metodologias contestáveis e estudos diferentes de Ensaio Clínico; Revisões Sistemáticas; Meta-Análises e Testes Controlados Randomizados (TCRs). Por fim, excluiu-se os artigos publicados em revistas com Qualis inferior a B3

Tabela 1 - Quantidade de artigos excluídos por critério.



3 DISCUSSÃO

Os distúrbios de humor são desordens psiquiátricas comuns que provocam inúmeros impactos econômicos e sociais, chegando a custar mais de 200 bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos.⁶ Esses transtornos estão relacionados a maiores taxas de morbidade e suicídio. Estima-se que o transtorno de humor unipolar já seja a maior

causa de incapacidade funcional em 2021. As repercussões da resistência ao tratamento convencional justificam a pesquisa por terapias alternativas para depressão resistente usando terapias alternativas.⁷

Estudos com alucinógenos estão sendo retomados para o tratamento da depressão resistente, uma vez que já haviam sido utilizados na ciência moderna no final da década de 50. Por exemplo, a psilocibina, um alucinógeno encontrado em cogumelos do gênero *Psilocybe*, sendo aquela uma pró droga da psilocina, substância essa que atua como agonista do receptor de serotonina (5-HT_{2A}).⁶

Ensaio clínico recentes dão predileção a estudos com psilocibina em relação ao LSD, outro alucinógeno. O tempo de ação da psilocibina é mais curto em relação a essa droga, não havendo necessidade de internação durante o tratamento. Além disso, a psilocibina é menos provável de ocasionar reações psicológicas muito perturbadoras como ataques de pânico. A taxa de toxicidade desse derivado do cogumelo é considerada segura, quando comparada a substâncias como álcool, cocaína, cetamina e fluoxetina. Por fim, existe uma dificuldade no financiamento de pesquisas envolvendo o LSD nas últimas décadas, devido ao preconceito envolvido e a proibição do seu uso em vários países.⁷

Segundo Kraehenmann et al., indivíduos com depressão maior possuem uma hiperatividade da amígdala, estrutura que atua no processamento de emoções. Foram realizados em seus estudos a análise da ressonância magnética funcional (fMRI) da amígdala após a administração de psilocibina em pacientes previamente saudáveis, enquanto Carhart-Harris et al. utilizou a mesma técnica para avaliar pacientes com histórico de depressão maior. Esses estudos mostraram a diminuição da reatividade da amígdala com a psilocibina, além do aumento do estado de humor positivo. O efeito desse tratamento foi reconhecido por meio de questionário de avaliação do humor como rápido e sustentável.^{8,9}

Em outro estudo, Carhart-Harris et al. analisou a segurança, viabilidade e eficácia da terapia com psilocibina em 12 pacientes com depressão resistente ao tratamento (não existia grupo controle), sendo que para essa avaliação utilizaram questionários e monitoramento clínico. A viabilidade foi mensurada através da intensidade dos efeitos da psilocibina relatados pelos pacientes, e a segurança por meio de acompanhamento clínico em busca de eventos adversos durante e após o tratamento por 3 meses. A eficácia, por sua vez, foi analisada através da melhora da severidade dos sintomas depressivos auto relatados, comparando antes da administração da droga, depois de uma semana e de três meses. Os resultados encontrados indicam que a toxicidade da psilocibina é baixa e que

apesar de todos os pacientes terem relatado alguma melhora dos sintomas nas primeiras semanas após o tratamento, esse efeito não foi sustentado em 41,66% dos pacientes após 3 meses.⁶

Em um ensaio clínico com a participação de 20 pacientes diagnosticados com depressão resistente. O tratamento foi realizado com duas doses orais de psilocibina, sendo de 10 e 25 mg, com intervalo de 7 dias. Os pacientes apresentaram mudança inicial na gravidade das manifestações clínicas medidas por meio do Inventário Rápido de Sintomas Depressivos de 16 itens (QIDS-SR16). Entre os 20 pacientes recrutados, 19 completaram todas as medidas. Apenas um paciente foi excluído por apresentar um evento adverso durante o estudo, ele tornou-se incapaz de se comunicar durante o pico da experiência com a droga. Dos 19 pacientes que completaram as medidas, todos demonstraram alguma redução da gravidade da depressão em 1 semana, sendo que os efeitos se mantiveram na maioria deles por 3-5 semanas.¹⁰

O trabalho de Goldberg et al. analisou os efeitos da psilocibina combinados com intervenções comportamentais em pacientes portadores de depressão resistente. Essa meta-análise selecionou 5 estudos e levou em consideração os efeitos adversos, tempo de avaliação, dose, intervenções comportamentais, condição de controle, idade, gênero e etnia. Em 4 estudos, os efeitos encontrados sobre a depressão foram estatisticamente significativos e, ao comparar o grupo controle com o grupo que recebeu o alcalóide vegetal, observou-se um benefício relevante da psilocibina no tratamento da depressão.¹¹

A revisão sistemática de Dos Santos RG et al. incluiu uma meta-análise e nove revisões sistemáticas descritivas, portanto, 10 artigos foram revisados. Sendo que a meta-análise avaliou especificamente os efeitos do LSD, 5 das revisões sistemáticas avaliaram os efeitos serotoninérgicos dos psicodélicos em geral e 4 das revisões sistemáticas avaliaram especificamente os efeitos da Ayahuasca. Diante disso, as principais características avaliadas foram os efeitos ansiolíticos, antidepressivos, anti viciantes e outros efeitos terapêuticos - um estudo duplo cego, randomizado, de escalonamento com nove pacientes, demonstrou que a psilocibina reduziu significativamente os sintomas do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC).¹²

Na revisão de Dos Santos RG et al. observou-se que os níveis mais altos de evidência foram encontrados nos efeitos ansiolíticos e antidepressivos da psilocibina em pacientes com estágio avançado de câncer e doenças não malignas com risco de vida. Dessarte, os estudos da psilocibina demonstraram que esse componente pode ser um tratamento efetivo para pacientes com ansiedade existencial e depressão, sendo que uma

única dose ou poucas induzem esses efeitos rapidamente (dentro de uma semana) e sustentada (três meses).¹² Esses trabalhos mostraram evidências observacionais, experimentais ou clínicas de boa segurança e tolerabilidade quando as substâncias foram usadas em ambiente controlado. Contudo, houve alguns efeitos adversos transitórios como ansiedade, reações psicóticas, moderado aumento da pressão sistólica e diastólica, dor de cabeça, náuseas e vômitos. Entretanto, nenhum estudo declarou essas reações de forma prolongada.¹²

Similarmente à revisão sistemática anterior, o trabalho de Silvia, Maddalena e Christopher também avaliou, em ambiente controlado, que a Ayahuasca, a Psilocibina e o LSD produziram efeitos antidepressivos e ansiolíticos significantes e sustentados.¹³

4 CONCLUSÃO

Os psicodélicos clássicos, como o LSD, o DMT e mais especificamente a psilocibina estão retornando aos campos de pesquisa na ciência contemporânea depois de um longo hiato de produção científica devido a condição ilegal destas substâncias em muitos países. A terapia assistida por psilocibina para a depressão refratária foi testada em uma série de trials, que, apesar da melhora dos sintomas depressivos na grande maioria de pacientes, estes ensaios dispuseram de uma quantidade baixa de voluntários, necessitando de maiores amostragens para que essa relação esteja bem estabelecida. Também constatamos que não foi avaliado o tempo terapêutico do efeito antidepressivo nem possíveis induções de taquifilaxia às substâncias.

Existem impeditivos para evidenciar a utilidade dos psicodélicos clássicos através dos estudos atuais, sendo que esses são experimentais, abertos e, menos frequentemente, estudos randomizados controlados. Contudo, estes últimos existem em pequeno número, pequenas amostras e com pouca duração, resultando em menos confiabilidade, o que representa viés importante para impedir qualquer conclusão precipitada sobre estas substâncias. Com isto, fica notório que deve-se aumentar o tamanho do campo amostral, a quantidade de ensaios clínicos randomizados, a utilização de doses variadas, o acompanhamento a longo prazo e, principalmente, aumentar o número de instituições que realizam este tipo de pesquisa, de modo a minimizar os vieses.

Embora a condição da pesquisa com psicodélicos configure um estado mais experimental e limitado, o tamanho dos efeitos foram significativos e os pacientes analisados, de fato, sentiram melhora rápida em sua condição psiquiátrica, admitindo boa tolerabilidade. Dado os resultados, se estabelece a necessidade de investimento na

continuação dos presentes e na elaboração de novos ensaios. Dessarte, nota-se que realizar tais mudanças nos futuros estudos permitirá o avanço da pesquisa para fase II e III.

REFERÊNCIAS

1. James Spencer L, et al., compilers. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [Internet]. *The Lancet*; 2016 [cited 2021 Jan 5]; 392(1):1789-1858 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618322797>
2. Theo Vos, et al., compilers. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [Internet]. *The Lancet*; 2016 [cited 2021 Jan 5]; 388(1):1545-1602 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616316786#!>
3. Rush John A, et al., compilers. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report [Internet]. *American Journal of Psychiatry*; 2006 [cited 2021 Jan 9]; 163(1):1905-1917 DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905 Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
4. Blier Pierre, et al., compilers. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report [Internet]. Ontario, Ottawa: *The Journal of Clinical Psychiatry*; 2016 [cited 2021 Jan 8]. 77(1):4 Available from: <http://www.cmeinstitute.com/Psychlopedia/Pages/depression/26brmdd/sec3/section.aspx>
5. Passie Torsten, et al., compilers. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report [bibliography on the Internet]. *The Journal of Clinical Psychiatry*; 2002 [cited 2021 Jan 10]. 7(1): 357-364 DOI: 10.1080/1355621021000005937 Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1080/1355621021000005937>
6. Carhart-Harris Robin L, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* . [Internet]. 2016 May 17 [cited 2020 Nov 11]:619-627. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(16\)30065-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(16)30065-7/fulltext)
7. Rucker James Jh, et al. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2020 Nov 11]:1-10. DOI 10.1177/0269881116679368. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116679368?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
8. Kraehenmann Rainer, et al. Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2015 Oct 15 [cited 2020 Nov 11]:572-581. DOI 10.1016/j.biopsych.2014.04.010. Available from: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(14\)00275-3/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(14)00275-3/fulltext)

9. Carhart-Harris Robin L, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep* . [Internet]. 2017 Oct 13 [cited 2020 Nov 11];:1-11. DOI 10.1038/s41598-017-13282-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640601/>.
10. Carhart-Harris R L, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2017 Nov 08 [cited 2020 Nov 11];:309-408. DOI 10.1007/s00213-017-4771-x. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5813086/>.
11. Goldberg Simon B, et al. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020 Jan 01 [cited 2020 Nov 11];284:1-4. DOI 10.1016/j.psychres.2020.112749. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016517811930811X?via%3Dihub>.
12. Dos Santos RG, et al. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety and substance use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Review of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2018 Aug 13 [cited 2020 Nov 23];889-902. DOI DOI: 10.1080/17512433.2018.1511424. Available from: : <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1511424>
13. Muttoni Silvia, Ardissino Maddalena, John Christopher. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Nov 01 [cited 2020 Nov 11]; 258(1):11-24. DOI 10.1016/j.jad.2019.07.076. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032719309127?via%3Dihub>