

Efeitos da psilocibina no corpo humano: uso no tratamento da depressão

Effects of psilocybin on the human body: use in the treatment of depression

Makayla Edith Dunck Joseph¹

Vitória Vilela Mendonça¹

Alessandra Marques Cardoso²

Resumo

A psilocibina é um composto natural encontrado em certas espécies de cogumelos, com uma estrutura e mecanismos de ação semelhantes aos da serotonina. Estudos preliminares indicam que tratamentos assistidos por psilocibina podem ter efeitos antidepressivos significativos, particularmente em pacientes com transtorno depressivo maior. O presente estudo objetivou realizar uma revisão da literatura sobre a eficácia da psilocibina no tratamento da depressão. Trata-se de uma revisão integrativa com base no modelo PRISMA, com seleção de estudos nas bases de dados *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), no PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), empregando os descritores: psilocibina, humano, psicoterapia, alucinógeno e depressão, em português e inglês, no período de 2014 a 2024. Os estudos que investigaram a viabilidade e a segurança da administração de psilocibina em pacientes com depressão resistente ao tratamento, demonstraram que o tratamento foi bem tolerado, sem efeitos adversos graves ou inesperados. Observou-se um aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no plasma, que potencializa a neuroplasticidade e a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, particularmente da amígdala, área frequentemente relacionada à regulação emocional. Os efeitos antidepressivos são observados na primeira semana após a administração da psilocibina e podem perdurar por até 6 meses, e em alguns casos, até um ano após a administração das doses, quando combinadas com acompanhamento psicológico. A utilização da psilocibina no tratamento do transtorno depressivo maior emerge como uma possível solução com a retomada das pesquisas nesse campo. Contudo, é crucial conduzir estudos mais abrangentes sobre possíveis interações medicamentosas e conduzir pesquisas com uma população maior.

Palavras-chave: Psilocibina; Humano; Psicoterapia; Alucinógeno; Depressão.

¹ Acadêmica de Biomedicina. Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás).

² Biomédica. Mestra e Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública, Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Servidora da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES/GO).



Abstract

Psilocybin is a natural compound found in certain species of mushrooms, with a structure and mechanisms of action similar to serotonin. Preliminary studies indicate that psilocybin-assisted treatments may have significant antidepressant effects, particularly in patients with major depressive disorder. The present study aimed to conduct a literature review on the efficacy of psilocybin in the treatment of depression. This is an integrative review based on the PRISMA model, selecting studies from the National Center for Biotechnology Information (NCBI), PubMed, and the Virtual Health Library (BVL) databases, using the descriptors: psilocybin, human, psychotherapy, hallucinogen, and depression, in both Portuguese and English, covering the period from 2014 to 2024. Studies investigating the feasibility and safety of administering psilocybin in patients with treatment-resistant depression demonstrated that the treatment was well-tolerated, with no severe or unexpected adverse effects. An increase in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the plasma was observed, which enhances neuroplasticity, as well as a decrease in cerebral blood flow, particularly in the amygdala, a region frequently associated with emotional regulation. Antidepressant effects are observed within the first week after psilocybin administration and can last for up to 6 months, and in some cases, up to 1 year when combined with psychological support. The use of psilocybin in the treatment of major depressive disorder emerges as a potential solution with the resurgence of research in this field. However, it is crucial to conduct more extensive studies on potential drug interactions and to carry out research with a larger population.

Keywords: Psilocybin; Human; Psychotherapy; Hallucinogen; Depression.

INTRODUÇÃO

A psilocibina é um composto natural encontrado em certas espécies de cogumelos, com uma estrutura e mecanismos de ação semelhantes aos da serotonina. Embora a psilocibina em si não seja farmacologicamente ativa, seus efeitos ocorrem através de seu principal metabólito, a psilocina, que é o único conhecido por ser ativo no organismo¹. Recentemente, a psilocibina tem chamado atenção como uma possível nova opção terapêutica, especialmente no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos, como a depressão².

Estudos preliminares indicam que tratamentos assistidos por psilocibina podem ter efeitos antidepressivos significativos, particularmente em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM). Respostas positivas ao tratamento têm sido observadas em apenas uma semana, após a administração de uma ou duas doses em um contexto psicoterapêutico^{3,4}.

Esse assunto tem despertado interesse, especialmente porque os tratamentos farmacológicos convencionais para a depressão muitas vezes apresentam eficácia limitada, problemas de adesão e efeitos colaterais indesejados⁴. Em um estudo comparativo da eficácia da psilocibina com o escitalopram, um antidepressivo amplamente utilizado no tratamento da depressão moderada a grave, foi observado uma ligeira vantagem para o grupo da psilocibina, os desfechos secundários indicaram um benefício potencial da psilocibina².



Com o avanço das pesquisas, o potencial da psilocibina no cuidado da saúde mental está sendo cada vez mais explorado. Esses achados sugerem que a psilocibina pode ser uma alternativa promissora aos antidepressivos tradicionais, especialmente para pacientes com depressão resistente ao tratamento, permitindo a combinação de terapias³. Nesse contexto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão da literatura sobre a eficácia da psilocibina no tratamento da depressão.

MÉTODOS

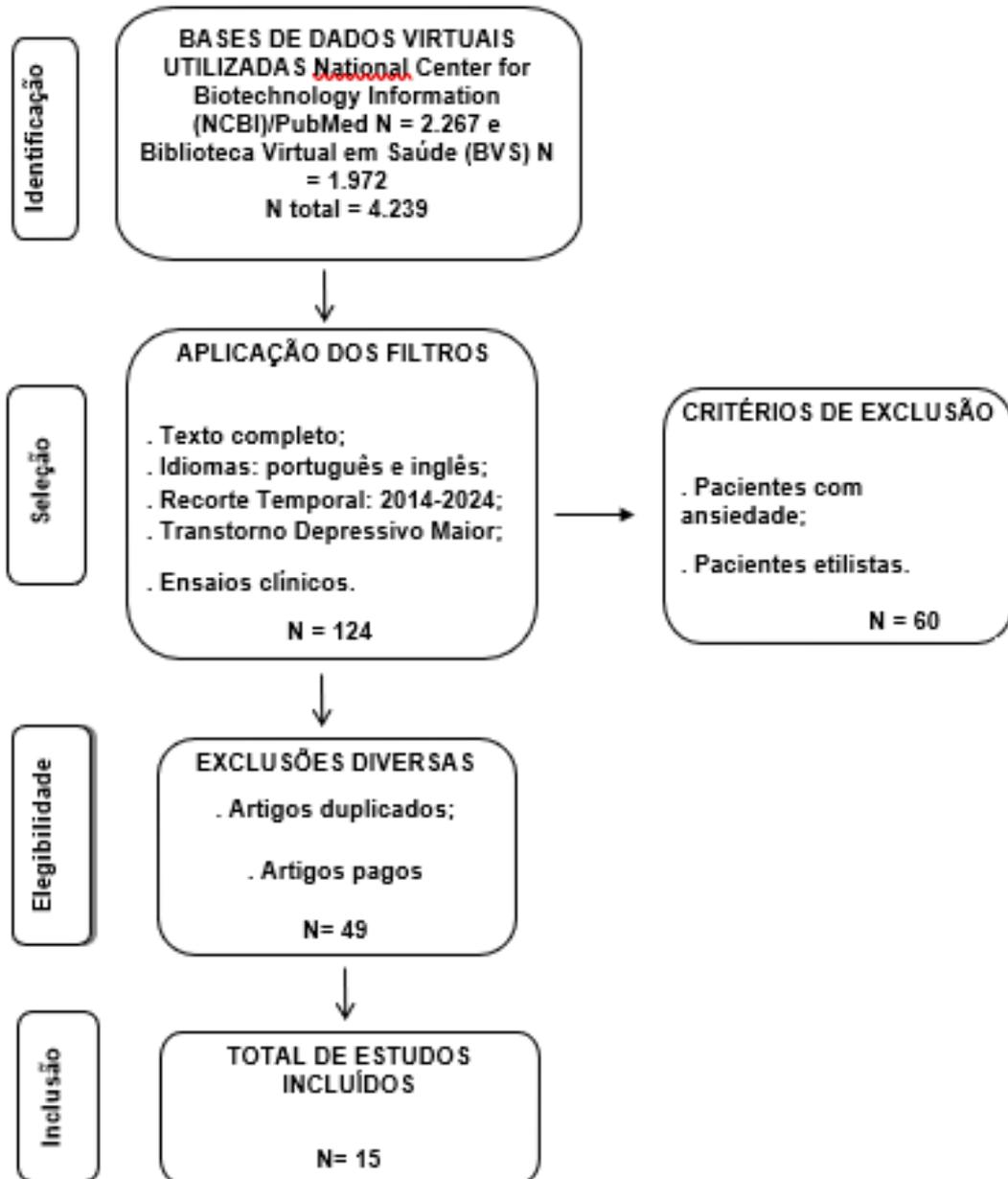
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, seguindo os critérios do *Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), através de uma seleção sistematizada em quatro etapas, sendo elas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão.

Foram utilizadas as bases de dados: *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), no PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) com combinação múltiplas por meio dos operadores booleanos “AND” entre os termos: psilocibina, humano, psicoterapia, alucinógeno e depressão.

Foram adotados como critérios de inclusão texto completo, nos idiomas português e inglês, no período de 2014 a 2024, transtorno depressivo maior, ensaios clínicos, com o tema principal: efeitos da psilocibina no corpo humano e sua aplicação no tratamento da depressão. Os critérios de exclusão adotados foram: trabalhos que incluíam pacientes com ansiedade e etilistas.

Foram encontrados inicialmente 4.239 artigos, sem filtros. Após a aplicação dos filtros reduziu para 124 artigos. Em seguida, utilizando a aplicação dos critérios de exclusão, foram encontrados 60 artigos. Após leitura minuciosa e exclusão de estudos duplicados, de um total de 49 artigos, foram selecionados 15 para leitura integral, os quais se encaixaram nos critérios de inclusão dentro do tema proposto. O procedimento metodológico desse estudo é descrito no fluxograma apresentado na figura 1.

Figura 1. Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos científicos.



Fonte: Próprias autoras

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 apresenta os objetivos e os principais achados obtidos durante a revisão da literatura. A apresentação dos estudos encontra-se em ordem crescente da cronologia de publicação nos países: Inglaterra, Estados Unidos da América, Suíça, Brasil e Espanha.

Quadro 1. Aspectos gerais dos principais estudos revisados contemplando autores, ano de publicação, local do estudo, objetivos, principais achados e desfechos.

AUTORES/ANO	PAÍS	OBJETIVO DO ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS
Carhart- Harris. <i>et al.</i> , 2017 ⁵	INGLATERRA	Avaliar o fluxo sanguíneo e a conectividade funcional em estado de repouso dependente do nível de oxigênio no sangue na RM antes e depois do tratamento com psilocibina.	Redução do fluxo sanguíneo cerebral e da amígdala pós-tratamento. A diminuição do fluxo da amígdala correlacionou-se com a redução dos sintomas depressivos.
Carhart-Harris. <i>et al.</i> , 2018 ³	INGLATERRA	Avaliar a segurança e a eficácia por até 6 meses em um ensaio aberto de psilocibina para depressão resistente ao tratamento.	Redução dos sintomas depressivos foram observados nas 5 primeiras semanas pós-tratamento.
Davis. <i>et al.</i> , 2020 ⁴	EUA	Investigar o efeito da terapia com psilocibina em pacientes com TDM.	Sugere que a terapia associada à psilocibina é eficaz no tratamento do TDM.
Becker. <i>et al.</i> , 2021 ⁶	SUIÇA	Investigar a resposta à psilocibina em indivíduos saudáveis após pré-tratamento com escitalopram ou placebo.	O pré-tratamento com escitalopram reduziu os efeitos agudos indesejáveis da psilocibina em comparação com o pré-tratamento com placebo.
Carhart-Harris. <i>et al.</i> , 2021 ²	INGLATERRA	Comparar a eficácia entre psilocibina e escitalopram no tratamento de pacientes com depressão.	Este estudo não mostrou uma diferença significativa nos efeitos antidepressivos entre a psilocibina e o escitalopram em um grupo selecionado de pacientes.
Linartevichi. <i>et al.</i> , 2021 ⁷	BRASIL	Organizar uma revisão de artigos publicados acerca do uso da psilocibina, a fim de averiguar seu potencial terapêutico no tratamento da depressão.	O tratamento com psilocibina demonstra potencial uso no tratamento da depressão em pacientes não reativos ao tratamento convencional, porém maiores estudos devem ser realizados.
Daws <i>et al.</i> , 2022 ⁸	INGLATERRA	Avaliar o impacto subagudo da psilocibina na função cerebral em dois ensaios clínicos de depressão.	Foi observada diminuição da modularidade cerebral correlacionada à melhoria nos sintomas da depressão, alterações que não foram observadas com o uso do escitalopram.
Dodd <i>et al.</i> , 2022 ¹	INGLATERRA	Avaliar o potencial uso da psilocibina e de um agente de tratamento em neuropsiquiatria.	Foi observada melhora nos sintomas da depressão, porém pacientes relataram efeitos adversos, como a ansiedade. Os estudos da psilocibina são limitados devido ao risco de abuso da substância por usuários recreativos de droga.
Goodwin <i>et al.</i> , 2022 ⁹	EUA	Avaliar a eficácia do uso de uma dose única de psilocibina formulada sinteticamente no tratamento de depressão resistente.	Em pacientes com resistência ao tratamento da depressão foi observado redução dos sintomas depressivos ao ser administrado dose única de 25 mg em relação às dosagens menores (1 e 10 mg), em um período de 3 semanas, mas foram observados efeitos adversos.
Gukasyan <i>et al.</i> , 2022 ¹⁰	EUA	Examinar a segurança e a eficácia da psilocibina durante 12 meses em indivíduos com TDM moderado a grave.	O estudo demonstrou que os efeitos antidepressivos da terapia com psilocibina podem durar por pelo menos 12 meses após a intervenção aguda de alguns pacientes.
Dawood Hristova <i>et al.</i> , 2023 ¹¹	ESPANHA	Fornecer evidências experimentais sobre procedimentos terapêuticos associados à psilocibina para o tratamento do TDM.	Embora a psilocibina seja vista como uma substância nociva devido ao seu histórico cultural, estudos afirmam a eficiência da terapia com psilocibina com uma ou duas doses aliadas ao apoio psicológico.

Goodwin <i>et al.</i> , 2023 ¹²	EUA	Explorar a segurança, tolerabilidade e eficácia de uma forma sintética de psilocibina adjuvante de um inibidor seletivo da recaptção de serotonina em participantes com depressão resistente a tratamento.	A administração de uma dose única de 25 mg de psilocibina adjuvante a um SSRIs demonstrou segurança e eficácia terapêutica.
Rosenblat <i>et al.</i> , 2024 ¹³	EUA	Determinar a viabilidade da psicoterapia com psilocibina em uma população com altos níveis de resistência ao tratamento do TDM.	A terapia com psilocibina apresenta viabilidade, segurança e tolerabilidade adequada. Doses repetidas foram associadas a maiores reduções na gravidade da depressão.
Erritzoe <i>et al.</i> , 2024 ¹⁴	INGLATERRA	Explorar os efeitos da interrupção do uso de SSRIs antes do início da terapia com psilocibina.	No grupo da psilocibina, houve um efeito reduzido do tratamento naqueles que descontinuaram o uso de SSRIs em comparação com os pacientes não medicados no início do estudo.
Breeksema <i>et al.</i> , 2024 ¹⁵	INGLATERRA	Explorar as experiências de 11 indivíduos que participaram de um ensaio clínico com uma única sessão de tratamento com psilocibina oral.	Os autores identificaram três temas principais: desafios na construção de confiança e gestão de expectativas, navegação pela experiência psicodélica e a necessidade de um tratamento mais abrangente.

Fonte: Próprias autoras.

Legenda: SSRIs= Inibidores seletivos de recaptção de serotonina; RM= Ressonância Magnética; TDM= Transtorno Depressivo Maior.

A crescente busca por alternativas ao tratamento de transtornos mentais levou à investigação do uso de psicodélicos como uma opção terapêutica promissora. Diversos estudos têm explorado o impacto da psilocibina na depressão resistente ao tratamento e em pacientes com depressão moderada a grave. Muitos pacientes não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais com antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs). Nesse contexto, a psilocibina, presente em cogumelos do gênero *Psilocybe*, tem ganhado destaque por seus efeitos rápidos e potencial de promover melhora duradoura dos sintomas depressivos^{1,4,8,12}. A figura 2 ilustra os pontos principais de análise dos estudos envolvendo a psilocibina.

Figura 2. Ilustração dos pontos principais na análise dos estudos da psilocibina.

Fonte: Próprias autoras.

Legenda: BDNF= fator neurotrófico derivado do cérebro.

A psilocibina é clinicamente investigada há vários anos, porém dados sobre sua farmacocinética ainda são limitados. Sabe-se que seus efeitos farmacológicos ocorrem por meio do seu principal metabólito, a psilocina¹². Um dos seus principais mecanismos está relacionado à ativação dos receptores agonistas de serotonina (5-HT_{2a}), envolvidos na regulação de emoções e humor³. Em um estudo que comparou a psilocibina com o escitalopram, um antidepressivo convencional, observou-se que ambos os tratamentos apresentaram redução significativa dos sintomas depressivos. No entanto, a psilocibina demonstrou uma maior taxa de remissão dos sintomas, sugerindo um potencial terapêutico superior em alguns casos, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa².

Outro aspecto relevante dos estudos com psilocibina é o impacto nas respostas emocionais e na flexibilidade psicológica dos pacientes. Pacientes com depressão resistente ao tratamento mostraram um aumento da resposta da amígdala a estímulos emocionais, o que contrasta com os antidepressivos tradicionais, que tendem a suprimir essas respostas emocionais^{2,5}. Além disso, observou-se um aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no plasma, que potencializa a neuroplasticidade, e a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, particularmente da amígdala, área frequentemente relacionada à regulação emocional. Acredita-se que esses mecanismos sejam responsáveis pelos efeitos antidepressivos da psilocibina^{5,6}.

A interrupção do uso de antidepressivos antes da administração da psilocibina permanece um tópico de debate, pois alguns estudos sugerem que a descontinuação de SSRIs pode reduzir a eficácia do tratamento. Isso pode ocorrer devido à dessensibilização dos receptores serotoninérgicos causada pelo uso prolongado de antidepressivos^{2,14}. No entanto, um estudo realizado em 2021 relatou que o uso de escitalopram não diminuiu os efeitos positivos da psilocibina, como as experiências místicas e a melhora do humor, e ainda reduziu os efeitos adversos, como a ansiedade. Esses achados indicam que a interrupção dos SSRIs pode não ser necessária e que não compromete a eficácia ou segurança da psilocibina, o que simplifica os protocolos de tratamento e amplia o acesso à terapia com psilocibina⁶.

Os estudos que investigaram a viabilidade e a segurança da administração de psilocibina em pacientes com depressão resistente ao tratamento, demonstraram que o tratamento foi bem tolerado, sem efeitos adversos graves ou inesperados^{2,4,7-13}. As reações adversas mais comuns foram: ansiedade, náusea, paranoia transitória, dor de cabeça, tremor, insônia e aumento da pressão arterial^{2,4,6,12}. Considerando a possibilidade de ocorrência desses efeitos, indivíduos com hipertensão, condições vasculares, transtorno bipolar ou histórico familiar de distúrbios psicóticos foram excluídos do estudo com o objetivo de garantir maior segurança e precisão nos resultados obtidos. Gestantes e lactantes também foram excluídas dos estudos devido à escassez de conhecimento dos possíveis efeitos da droga no feto e no lactente²⁻⁴.

Estudos demonstraram que a administração de dose única de 10 mg ou 25 mg de psilocibina foi significativamente eficaz na redução dos sintomas depressivos nas três semanas seguintes à administração. Entre os pacientes que receberam a dosagem de 25 mg, 29% alcançaram a remissão dos sintomas, e os efeitos benéficos foram sustentados por até 12 semanas¹¹. Em contrapartida, em pesquisas que utilizaram dosagem repetidas e elevadas de psilocibina, observou-se que os efeitos antidepressivos são observados na primeira semana após a administração da psilocibina e podem perdurar por até 6 meses, e em alguns casos, até um ano após a administração das doses, quando combinadas com acompanhamento psicológico^{3,10}.

A experiência dos pacientes que participaram do estudo sobre o tratamento com psilocibina revelou a importância da confiança e do suporte emocional durante e após as sessões, esses elementos foram essenciais para o sucesso do tratamento, especialmente devido à desconfiança prévia, de alguns indivíduos, em relação ao sistema de saúde mental. A experiência psicodélica revelou-se um desafio para muitos, enquanto alguns pacientes conseguiram se entregar ao processo e confiar nos profissionais, outros relataram dificuldades em renunciar ao controle durante as sessões, intensificadas pela sensação de estarem sendo observados. A necessidade de um suporte psicoterapêutico mais robusto após as sessões foi apontada, para que pudessem processar e integrar melhor as experiências emocionais vividas durante o tratamento¹⁵.



CONCLUSÃO

A utilização da psilocibina no tratamento do transtorno depressivo maior emerge como uma possível solução com a retomada das pesquisas nesse campo. Contudo, é fundamental conduzir estudos mais abrangentes sobre possíveis interações medicamentosas e conduzir pesquisas com uma população maior.

REFERÊNCIAS

1. Dodd S, Norman TR, Eyre H, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in Neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety and efficacy. *CNS Spectrums*. 2022;28(4):1-36.
2. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15):1402-11.
3. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*. 2018;235(2):399-408.
4. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2020;78(5):481.
5. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*. 2017;7(1):13187
6. 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. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;111(4).
7. Linartevichi VF, Froza MG, Cury RDM, Nascimento FPD. Potencial Uso da Psilocibina no Tratamento da Depressão: Uma Revisão / Potential Use of Psilocybin in the Depression Treatment: a Review. *BJD*. 2021;7(3):32270-88.
8. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, Sexton JD, Wall MB, Erritzoe D, et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nature Medicine*. 2022; 28(4):844-51.
9. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(18):1637-48.
10. 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;36(2):151-158.



11. Dawood Hristova J, Pérez-Jover V. Psychotherapy with Psilocybin for Depression: Systematic Review. Behavioral Sciences. 2023;13(4):297.
12. Goodwin GM, Croal M, Feifel D, Kelly JR, Marwood L, Mistry S, et al. Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. American College of Neuropsychopharmacology. 2023;48:1492-1499.
13. Rosenblat JD, Meshkat S, Doyle Z, Kaczmarek E, Brudner RM, Kratiuk K, et al. Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. Med. 2024;5(3):190-200.
14. Erritzoe D, Barba T, Spriggs MJ, Rosas FE, Nutt DJ, Carhart-Harris R. Effects of discontinuation of serotonergic antidepressants prior to psilocybin therapy versus escitalopram for major depression. J Psychopharmacol. 2024;38(5):458-70.
15. Breksema J, 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. Scientific Reports. 2024;14(1).

Contato para correspondência:

Alessandra Marques Cardoso

E-mail:

alemarques5@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos Próprios

