

UTILIZAÇÃO DE PSICODÉLICOS NO TRANSTORNO DEPRESSIVO REFRACTÁRIO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Use of psychedelics in refractory depressive disorder: a literature review

Claudio Mateus Gnoatto¹; Keyla Liana Bezerra Machado²; Rian Ricardo Henrique da Silva³; Joan David Alves de Barros⁴; Gilson Carlos Fernandes Júnior⁵; Raquelle Aguires⁶; Mariana Sales Bastos⁷; Gabriel Felipe Alcobaça Silva⁸; Karina Medeiros de Farias Marques⁹; Beatriz Pinheiro Borges Neta¹⁰

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 3 | Ano 2024

RESUMO

Introdução: O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é altamente prevalente e incapacitante, ocupando um alto ônus globalmente. No Brasil, afeta 15,5% da população. A fisiopatologia da depressão envolve teorias, incluindo a monoaminérgica e a dos receptores monoaminérgicos, embora nenhuma seja conclusiva. Tratamentos farmacológicos baseiam-se na teoria monoaminérgica, apesar de suas limitações. Além do TDM, o transtorno depressivo refratário é particularmente desafiador em relação ao tratamento. Estudos estão explorando substâncias psicodélicas como ayahuasca, ketamina e psilocibina, com resultados promissores, mas necessitam de mais investigações. Os psicodélicos são classificados como clássicos (como triptaminas e fenetilaminas) e atípicos (como dissociativos e agonistas canabinóides). **Objetivo:** realizar uma revisão de literatura acerca dos estudos que abordem a utilização de psicodélicos no tratamento da depressão refratária. **Metodologia:** O estudo consiste em uma revisão de literatura que sintetiza casos por meio de cinco etapas: seleção do tema e questão norteadora, definição de critérios de inclusão e exclusão, seleção de artigos, análise dos resultados e interpretação, além da síntese dos conhecimentos. A questão norteadora focou em como os psicodélicos podem ser eficazes no tratamento de pessoas com transtornos depressivos refratários. A revisão consultou bases de dados como PubMed/Medline e SciELO, usando descritores como “Depressão”, “Terapêutica”, “Banisteriopsis”, “Ayahuasca”, “Psilocibina” e “Alucinógenos”. Foram selecionados artigos publicados de 2000 a 2023, excluindo aqueles não acessíveis gratuitamente ou não específicos ao tema. **Resultados e discussão:** Os psicodélicos, como o LSD, ayahuasca, ketamina e psilocibina, são substâncias que alteram o nível de consciência e têm sido estudadas por seus potenciais efeitos terapêuticos na depressão. Ademais, ayahuasca contém substâncias que agem como antidepressivos ao interagir com receptores serotoninérgicos. Nesse sentido, a ketamina tem mostrado eficácia rápida no tratamento da depressão resistente, aumentando os níveis de glutamato. A psilocibina, similar à serotonina, também apresenta efeitos antidepressivos através dos receptores 5HT_{2A}. Estudos indicam que a ketamina pode reduzir rapidamente a ideação suicida em pacientes depressivos. **Considerações Finais:** Os estudos sobre psicodélicos demonstram limitações significativas, apesar de alguns resultados promissores, como no tratamento do transtorno depressivo refratário. A falta de informações padronizadas impede a criação de protocolos eficazes. Para isso, são necessárias mais pesquisas para explorar e entender melhor o potencial terapêutico destas substâncias.

Palavras-chave: Depressão; Psicodélicos; Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Major Depressive Disorder (MDD) is highly prevalent and disabling, taking a high toll globally. In Brazil, it affects 15.5% of the population. The pathophysiology of depression involves theories, including monoaminergic and monoaminergic receptor theories, although none are conclusive. Pharmacological treatments are based on the monoaminergic theory, despite its limitations. In addition to MDD, refractory depressive disorder is particularly challenging to treat. Studies exploring psychedelic substances such as ayahuasca, ketamine and psilocybin, with promising results, but requiring further investigation. Psychedelics are classified as classic (such as tryptamines and phenethylamines) and atypical (such as dissociatives and cannabinoid agonists). **Objective:** to carry out a literature review on studies that address the use of psychedelics in the treatment of refractory depression. **Methodology:** The study consists of a literature review that summarizes cases through five stages: selection of the theme and guiding question, definition of inclusion and exclusion criteria, selection of articles, analysis of results and interpretation, in addition to an overview of knowledge. The guiding question focused on how psychedelics can be effective in treating people with refractory depressive disorders. The review consulted databases such as PubMed/Medline and SciELO, using descriptors such as “Depression”, “Therapeutics”, “Banisteriopsis”, “Ayahuasca”, “Psilocybin” and “Hallucinogens”. Articles published from 2000 to 2023 were selected, excluding those not freely accessible or not specific to the topic. **Results and discussion:** Psychedelics, such as LSD, ayahuasca, ketamine and psilocybin, are substances that alter the level of consciousness and have been studied for their potential therapeutic effects on depression. Furthermore, ayahuasca contains substances that are antidepressants when interacting with serotonergic receptors. In this sense, ketamine has indications of rapid effectiveness in the treatment of resistant depression, increasing glutamate levels. Psilocybin, similar to serotonin, also has antidepressant effects through 5HT_{2A} receptors. Studies indicate that ketamine can rapidly increase suicidal ideation in depressed patients. **Final Considerations:** Studies on psychedelics demonstrate serious limitations, despite some promising results, such as in the treatment of refractory depressive disorder. The lack of standardized information prevents the creation of effective protocols. To this end, further research is possible to explore and better understand the therapeutic potential of these substances.

Keywords: Depression; Psychedelics; Treatment.

Autor de correspondência

Claudio Mateus Gnoatto
mateusgnoatto@gmail.com

1 Cursista de psiquiatria do Hospital São Lucas da PUC/RS.

2 Universidade Federal do Piauí.

3 Universidade Federal de Pernambuco

4 Faculdade de Ciências de Saúde do Trairi - FACISA/UFRN

5 Faculdade de Ciências de Saúde do Trairi - FACISA/UFRN

6 Instituto Abuchaim

7 Universidade Federal do Ceará

8 Christus faculdade do Piauí – Chrisfapi

9 Centro universitário Unifacisa

10 Faculdade de Ciências de Saúde do Trairi - FACISA/UFRN

INTRODUÇÃO

O Transtorno depressivo maior (TDM) consiste em uma condição debilitante e prevalente na sociedade, de maneira a ocupar o primeiro lugar em anos vividos com incapacidade. No Brasil, a prevalência é de 15,5% e, de acordo com a OMS, ocupa a quarta posição entre as principais causas de ônus. Além disso, a depressão é classificada como um transtorno de humor, e sua fisiopatologia ainda é incerta, no entanto, há muitas teorias, como a monoaminérgica, a dos receptores monoaminérgicos, da expressão gênica, do estresse, BDNF e da atrofia cerebral, não obstante, nenhuma delas é totalmente esclarecedora².

Nesse sentido, a teoria monoaminérgica propõe a diminuição das funções das monoaminas - dopamina (DA), serotonina (5HT) e noradrenalina (NA) em circuitos cerebrais. Esta teoria é utilizada como base para a maioria dos tratamentos disponíveis no mercado. Devido às dificuldades em encontrar evidências para respaldar essa teoria, o foco dos estudos passou para a teoria dos receptores dessas monoaminas¹⁰.

A teoria monoaminérgica consiste em postular que há uma anormalidade nos receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos e, principalmente noradrenérgicos, ocasionando a depleção destes neurotransmissores. Por conta disso, há uma suprarregulação nos receptores pós-sinápticos. Os tratamentos farmacológicos disponíveis no mercado,

atualmente, são embasados principalmente pela teoria monoaminérgica. Além de haver o TDM, há o transtorno depressivo refratário, em que apresenta dificuldades no tratamento. Por conta disso, há estudos que estão sendo realizados acerca de substâncias psicodélicas, e a maioria possui bons resultados, no entanto, faz-se necessária a realização de mais estudos nesse sentido¹⁰.

Há diversos tipos de psicodélicos, como a ayahuasca, ketamina e psilocibina. Atualmente, divide-se esta classe em clássicos e atípicos. Os psicodélicos clássicos são triptaminas, fenetilaminas, N,N-dimetiltriptamina (presente na ayahuasca), N,N-dimetil-4-fosforiloxitriptamina (presente na psilocibina) e ergolinas. Os atípicos são subdivididos em dissociativos (ketamina, ibogaína e fenciclidina), antagonistas dos receptores muscarínicos, entactógenos e agonistas canabinóides. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho consiste em realizar uma revisão de literatura acerca dos estudos que abordem a utilização de psicodélicos no tratamento da depressão refratária³.

METODOLOGIA

O presente estudo configura-se como uma revisão de literatura, conduzida por meio da síntese de diversos casos, seguindo cinco etapas principais: 1) seleção do tema e definição da questão norteadora; 2) definição dos critérios de inclusão e exclusão; 3) seleção dos artigos; 5) análise e interpretação dos resultados; e 6) síntese dos conhecimentos e apresentação da revisão.

Definiu-se, para tanto, como questão norteadora: De que maneira os psicodélicos podem agir no tratamento de pessoas com transtornos depressivos refratários? Buscou-se na literatura por meio das bases de dados: National Library of Medicine (PubMed/Medline) e Scientific Electronic Library On-line (SciELO). Utilizou-se os descritores: “Depressão”; “Terapêutica”; “Banisteriopsis”; “Ayahuasca”; “Psilocibina”; “Alucinógenos”. Os artigos foram selecionados período de publicações entre 2000 a 2023. Foram escolhidos os respectivos títulos e resumos que respondiam ao objetivo desta pesquisa. Os trabalhos que não foram publicados na íntegra, que não fossem acessados gratuitamente ou que não abordassem o tema de maneira específica foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os psicodélicos, também denominados como alucinógenos, são substâncias psicoativas capazes de provocar modificações no nível de consciência, alterando o campo visual, a autopercepção e o processamento das emoções. As substâncias alucinógenas começaram a ser intensamente estudadas a partir de 1943, com a descoberta da dietilamida do ácido lisérgico (LSD) por Albert Hofmann, principalmente para o tratamento de transtornos psiquiátricos. Este período marcou a primeira onda de estudos com psicodélicos, abrangendo principalmente os alucinógenos serotoninérgicos clássicos

(LSD e psilocibina), a ayahuasca, entactogênicos (3,4-metilenodioximetanfetamina [MDMA]), ibogaína e antagonistas do N-metil D-aspartato, como a ketamina⁴.

A ayahuasca consiste em uma bebida feita a partir da videira *Banisteriopsis caapi* e das folhas do arbusto *Psychotria viridis*. Ademais, é utilizada tradicionalmente por grupos indígenas da Amazônia, Colômbia, Peru e Equador para fins religiosos e terapêuticos. A *B. caapi* possui os alcaloides β -carbolina harmina, tetrahydroharmina (THH) e harmalina, que possuem a capacidade de atuar como inibidores da monoamina oxidase (MAO). Já a *P. viridis* é rica em N,N-dimetiltriptamina (DMT), uma triptamina psicodélica. A harmina e a harmalina possuem efeitos antidepressivos devido à sua ligação com os receptores 5HT_{2A}, resultando em um aumento dos níveis de BDNF nas áreas pré-frontais do cérebro⁵.

Nesse sentido, o DMT, por sua vez, é um agonista dos receptores 5HT_{1A}, 5HT_{2A} e 5HT_{2C} em áreas frontais e paralímbicas, de forma a modular o processamento emocional, e reduzir os sintomas depressivos e, conseqüentemente, aumentando o humor positivo. As propriedades terapêuticas da ayahuasca no tratamento da depressão são notáveis pelo rápido início de efeito. Entretanto, ainda são necessários mais estudos para avaliar a tolerância e os possíveis efeitos adversos a longo prazo⁶.

A ketamina tem sido utilizada como analgésico e anestésico dissociativo desde o

ano de 1962. Além disso, é um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e tem demonstrado bons efeitos terapêuticos no tratamento da depressão. Em doses baixas, a ketamina possui a capacidade de aumentar os níveis de glutamato, demonstrando um resultado promissor, uma vez que a regulação do glutamato encontra-se alterada em pacientes com TDM1.

A ketamina também interage com outros receptores, como o 5HT₃, muscarínicos, alfa7-nicotínicos, e com transportadores de serotonina, dopamina e norepinefrina. Ademais, pode ser administrada por via intramuscular, subcutânea, intravenosa, transdérmica, intra-articular, sublingual e oral⁷.

Nesse sentido, os pacientes com depressão resistente ao tratamento têm maior risco de cometer suicídio, um estudo descreve que, após 40 minutos de infusão de ketamina, apenas um em dez pacientes ainda apresentava ideação suicida, e após 80 minutos nenhum participante tinha ideação suicida. Além desse estudo, observou-se que a ketamina atinge seu pico de eficácia após 24 horas, o que a torna um possível tratamento para depressão resistente com ideação suicida⁹.

A psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) possui uma estrutura química semelhante à da serotonina e compartilha um mecanismo de ação comum, atuando, principalmente, no receptor 5HT_{2A}, o que resulta em efeitos antidepressivos⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos com a utilização de psicodélicos apresentam limitações significativas, embora haja alguns resultados promissores. Além disso, carecem de informações padronizadas, de forma a impossibilitar o estabelecimento de protocolos funcionais para transtornos, como o transtorno depressivo refratário. Diante disso, novas pesquisas são necessárias para ressaltar e elucidar o potencial terapêutico destas substâncias.

REFERÊNCIAS

1. Al Jurdi RK, Swann A, Mathew SJ. Psychopharmacological agents and suicide risk reduction: ketamine and other approaches. *Current psychiatry reports*. 2015 Oct;17:1-0.
2. Brasil. Depressão: causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção.
3. Calvey T, Howells FM. An introduction to psychedelic neuroscience. *Progress in brain research*. 2018 Jan 1;242:1-23.
4. de Souza PH, Souza GP. Uso de psicodélicos para tratamento de transtornos psiquiátricos: uma revisão integrativa. *Bionorte*. 2023 Apr 25;12(Suppl. 2):38-45.
5. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JA, Hallak JE. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2016 Mar;38(1):65-72.
6. Osório FD, Sanches RF, Macedo LR, Dos Santos RG, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ána L, De Araujo DB, Riba J, Crippa JA, Hallak JE. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2015;37(1):13-20.
7. Price RB, Mathew SJ. Does ketamine have anti-suicidal properties? Current status and future directions. *CNS drugs*. 2015 Mar;29:181-8.
8. Reiche S, Hermle L, Gutwinski S, Jungaberle H, Gasser P, Majić T. Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life-threatening disease: A systematic review. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2018 Feb 2;81:1-0.
9. Reinstatler L, Youssef NA. Ketamine as a potential treatment for suicidal ideation: a systematic review of the literature. *Drugs in R&D*. 2015 Mar;15:37-43.
10. Stahl SM. Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas. In: *Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas* 2002 (pp. 617-617).

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.