# A RELAÇÃO SEROTONINÉRGICA E NEUROPLÁSTICA DA PSILOCIBINA: MECANISMOS DE AÇÃO ADJUVANTES NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS NEUROPSICOLÓGICOS E SUA EFICÁCIA EM COMPARAÇÃO A TERAPIAS CONVENCIONAIS

# THE SEROTONERGIC AND NEUROPLASTIC RELATIONSHIP OF PSILOCYBIN: ADJUVANT MECHANISMS OF ACTION IN THE TREATMENT OF NEUROPSYCHOLOGICAL DISORDERS AND ITS EFFICACY COMPARED TO CONVENTIONAL THERAPIES

Giovanna D'Amici Avidago, Luis Felipe de Almeida Duarte
Universidade Santa Cecília, Bacharel em Biomedicina
E-mail para contato: gi.avidago@gmail.com

*RESUMO –A psilocibina, quando metabolizada em psilocina, interage diretamente com receptores 5-HT2A, desencadeando reorganização das redes neurais, especialmente nas regiões que estão envolvidas no processamento de emoções e na regulação de estados de humor, como a amígdala e o córtex pré-frontal. O objetivo é explorar o potencial da psilocina no tratamento de transtornos psicológicos através da modulação na conectividade cerebral. Foi realizada uma revisão integrativa entre os anos de 2014 e 2024. Os resultados sugerem que a psilocibina pode ser eficaz, dependendo do contexto da administração. Conclui-se que, embora comprovadamente promissora em comparação aos ISRS, desafios clínicos existem e mais pesquisas são necessárias para confirmar sua segurança.*

**Palavras-chave:** "Psilocybin"; "5 HT Agonist"; "Neuronal Plasticity"; "Depression"; "Obsessive-Compulsive Disorder".

*ABSTRACT – Psilocybin, when metabolized into psilocin, directly interacts with 5-HT2A receptors, triggering the reorganization of neural networks, especially in regions involved in emotional processing and mood regulation, such as the amygdala and prefrontal cortex. The aim is to explore the potential of psilocin in treating psychological disorders through modulation of brain connectivity. An integrative review was conducted between 2014 and 2024. The results suggest that psilocybin may be effective, depending on the administration context. It concludes that, although promising compared to SSRIs, clinical challenges exist and more research is needed to confirm its safety*

**Keywords:** "Psilocybin"; "5 HT Agonist"; "Neuronal Plasticity"; "Depression"; "Obsessive-Compulsive Disorder".

Tipo do trabalho: ( x ) Iniciação científica ( ) Iniciação tecnológica ( ) Extensão

# 1 INTRODUÇÃO

A psilocibina, um composto psicodélico natural encontrado em mais de 100 espécies de cogumelos do gênero Psilocybe, possui uma longa história de uso terapêutico e espiritual, especialmente na Mesoamérica [1]. A redescoberta ocidental da psilocibina começou nos anos 1950 com Richard Evans Schultes e Richard Gordon-Wasson, que documentaram seu uso ritualístico, e Albert Hofmann, que isolou a substância [2]. Contudo, as pesquisas sobre a psilocibina foram interrompidas na década de 70, devido à sua proibição em muitos países, incluindo Brasil e Estados Unidos, durante o movimento da contracultura [3].

O renascimento do interesse científico ocorreu em 2004, quando estudos na Universidade da Califórnia, em Los Angeles, demonstraram o potencial terapêutico e a segurança da psilocibina [4]. Pesquisas subsequentes evidenciam a interação da psilocibina com os receptores serotoninérgicos 5-HT, especialmente o tipo 2A (5-HT2A), sugerindo que a psilocina, sua forma ativa, pode facilitar a formação de novas conexões neuronais e promover neuroplasticidade [5]. Este efeito potencialmente duradouro torna a psilocibina uma alternativa promissora aos fármacos convencionais, que muitas vezes apresentam eficácia limitada e efeitos colaterais significativos [6].

Análises de fMRI comparando psilocibina e escitalopram revelou uma redução na modularidade da rede cerebral, sugerindo maior integração de redes neurais que normalmente não se comunicam entre si, o que pode indicar uma "reinicialização", especialmente dentro da DMN [7], oferecendo a remodelagem de padrões de pensamento disfuncionais em pacientes adictos e contribuindo para o alívio de sintomas em transtornos como depressão resistente ao tratamento e transtorno obsessivo-compulsivo [8].

Os objetivos deste estudo são: 1) detalhar os mecanismos de ação da psilocibina e sua interação com os receptores serotoninérgicos; 2) investigar a neuroplasticidade induzida pela substância e 3) avaliar a eficácia da psilocibina em transtornos como depressão e transtorno obsessivo-compulsivo.

# 2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa realizou uma revisão integrativa com o objetivo de responder a perguntas centrais sobre os mecanismos de ação serotoninérgicos e neuroplásticos da psilocibina no cérebro humano, suas propriedades terapêuticas em transtornos neuropsicológicos e a identificação de benefícios plausíveis em comparação à terapias

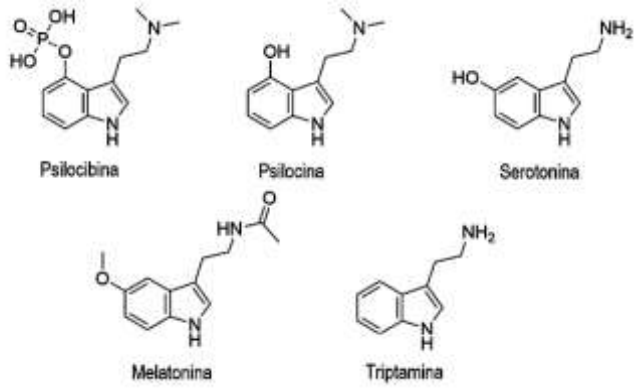
convencionais. As buscas bibliográficas foram conduzidas através de dados no Periódicos Capes, PubMed e Google Scholar, no período de 20 de abril de 2024 a 5 de setembro de 2024.

Os critérios de inclusão foram definidos abrangendo estudos clínicos, ensaios clínicos controlados, meta-análises, ensaios clínicos controlados randomizados e revisões sistemáticas, foram excluídos trabalhos como teses, livros, estudos que focassem exclusivamente em aspectos culturais sem relação com efeitos neuropsicológicos, pesquisas que conectassem a substância a doenças não abordadas na revisão e publicações não indexadas.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma vez na circulação sistêmica, a psilocina atravessa a barreira hematoencefálica e atinge o cérebro, onde exerce seus efeitos como um pró-fármaco [9]. A interação da psilocina com os receptores serotoninérgicos é similar à da serotonina, devido à sua proximidade estrutural como demonstrado na Figura 1, o que sugere o potencial da psilocibina em modular sistemas neurotransmissores relacionados ao humor, à cognição e à neuroplasticidade [10].

*Figura 1: Estruturas da psilocibina, psilocina, serotonina, melatonina e triptamina, respectivamente.*




Os receptores 5-HT2A, que pertencem à classe dos receptores acoplados a proteínas G (Gq/11), são cruciais na regulação de funções celulares [10]. A ligação da serotonina a esses receptores ativa a fosfolipase Cβ (PLCβ), resultando no aumento dos níveis de cálcio intracelular e na ativação da proteína quinase C (PKC) [11]. Em contraste, a psilocina, embora quimicamente semelhante à serotonina, é 30 vezes mais eficaz na ativação da fosfolipase A2 (PLA2) [2], provocando mudanças estruturais no receptor 5-HT2A, que se liga a uma proteína diferente (Gi/o em vez de Gq/11), ativando novas vias cerebrais e promovendo a reorganização das redes neurais [11]. Assim, a substância induz uma plasticidade cerebral rápida e sustentada, aumentando as espinhas dendríticas por meio da ativação da via da proteína mTOR [12]. Após a administração, várias áreas do córtex cerebral apresentam aumento da atividade metabólica,

evidenciada pela taxa de glicose (CMRglu) em regiões relacionadas a funções cognitivas, emocionais e motoras [2].

Além disso, as alterações neurológicas observadas na amígdala, no córtex pré-frontal ventromedial e nas áreas visuais estão correlacionadas com a diminuição do pensamento repetitivo e persistente sobre experiências negativas e emoções, contribuindo para a redução do humor deprimido e dos sintomas clínicos em uma semana. Essa melhora é evidenciada por escalas como a QIDS-RS-16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology) e a SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale) [12]. O tratamento com psilocibina, frequentemente associado a suporte psicológico, mostrou aumentar a capacidade de resposta a estímulos emocionais positivos na amígdala direita [13] e reduzir ou normalizar a resposta a estímulos emocionais negativos ou neutros [5].

Indivíduos com TOC apresentam maior conectividade funcional e atividade ventral do estriado em circuitos sensório-motores e cognitivos [14]. A administração de psilocibina perturba estes circuitos e diminui a filtragem sensorial do tálamo, permitindo um influxo maior de informações no córtex, o que facilita a aprendizagem de baixo nível e a extinção de padrões de pensamento rígidos associados ao TOC. Assim, a atuação sobre o DMN pode atenuar a cognição autorreferencial excessiva, promovendo um engajamento mais saudável com o ambiente e reduzindo padrões rígidos de processamento de informações [15].

Por fim, a apatia causada pelo uso prolongado de inibidores seletivos da recaptação de serotonina pode justificar sua ineficácia no alívio da anedonia, em contraste com o impacto significativo da psilocibina nesse sintoma [16]. Ademais, a ação rápida da psilocibina contrasta com o longo período de latência dos antidepressivos tradicionais, o que pode prejudicar a adesão ao tratamento tradicional [8]. Ainda, a psilocibina provoca mudanças mais intensas em extroversão e um efeito notável na abertura à novas vivencias, aspectos que não se observam em antidepressivos convencionais [17]

# 4 CONCLUSÃO

Os resultados do estudo demonstraram que a psilocina, atua de maneira eficaz na modulação dos sistemas neurotransmissores relacionados ao humor e à neuroplasticidade, promovendo mudanças benéficas em áreas cerebrais associadas a funções cognitivas e emocionais, podendo ser adjuvante para tratamento de transtornos como a depressão e TOC. Entretanto, necessita de continuidade nas pesquisas para explorar mais a fundo suas aplicações terapêuticas.

## 5 REFERÊNCIAS


1. Hernandez Santiago, F., Martínez Reyes, M., Pérez Moreno, J., & Mata, G. Representación pictográfica del primer amanecer y su asociación con hongos enteógenos en un Códice Mesoamericano Mixteco del siglo XVI. *Scientia Fungorum*. 2018;46.
2. Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017;
3. Geyer, MA. Uma breve visão geral histórica da pesquisa psicodélica. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2023.
4. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, Burbach KF, Soltanzadeh Zarandi S, Sood A, Paddy MR, et al. Psicodélicos promovem plasticidade neural estrutural e funcional. *Cell Rep*. 2018;23:3170–3182.
5. Barrett FS, Doss MK, Sepeda ND, Pekar JJ, Griffiths RR. As emoções e a função cerebral são alteradas até um mês após uma dose alta de psilocibina. *Sci. Rep.* 2020;10:2214.
6. Veen BTHd, Schellekens AFA, Verheij MMM, Homberg JR. Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert review of neurotherapeutics*. 2017;17(2).
7. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonina e função cerebral: um conto de dois receptores. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1091-1120.
8. Barbut Siva J, Barba T, Kettner H, Interações entre psicodélicos clássicos e antidepressivos serotoninérgicos. *J Psychopharmacol*. 2024;38(2):145-155.
9. Fricke J, Blei F, Hoffmeister D. Enzymatic synthesis of psilocybin. *Angewandte Chemie International Edition*. 2017; 12352-12355.
10. 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. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2020;34(2).
11. Benko J, Vranková S. Natural Psychoplastogens As Antidepressant Agents. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020;
12. Stroud JB, Freeman TP, Leech R, Hindocha C, Lawn W, Nutt DJ, et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*. 2018;235(2).
13. Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Aumento das respostas da amígdala a rostos emocionais após psilocibina para depressão resistente ao tratamento.*Neuropharmacology*. 2018;142:263–269.
14. Zilverstand A, Parvaz MA, Goldstein RZ. Neuroimaging cognitive reappraisal in clinical populations to define neural targets for enhancing emotion regulation. A systematic review. *Neuroimage*. 2017;151:105-116.
15. Fontenelle LF, Nicolini H, Brakoulias V. Early intervention in obsessive-compulsive disorder: From theory to practice. *Comprehensive Psychiatry*. 2022;119(152353). doi: 10.1016/j.comppsych.2022.152353.
16. Vargas AS, Luís Â, Barroso M, Gallardo E, Pereira L. Psilocybin as a new approach to treat depression and anxiety in the context of life-threatening diseases-A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Biomedicines*. 2020;8(9).
17. Daws RE, et al. Aumento da integração global no cérebro após terapia com psilocibina para depressão. *Nat. Med.* 2022;28:844–851.