

Psilocibina: Explorando o seu potencial de reversão das alterações neurofuncionais promovidas pelo Transtorno Depressivo Maior

Psilocybin: Exploring its potential for reversal of neurofunctional alterations promoted by Major Depressive Disorder

Psilocibina: Explorando su potencial de reversión de las alteraciones neurofuncionais promovidas pelo Transtorno Depresivo Mayor

Recebido: 18/01/2024 | Revisado: 24/02/2024 | Aceitado: 09/05/2024 | Publicado: 11/05/2024

Lucas Ferrari da Silva Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5904-839X>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: lucasferrari.med@gmail.com

Anne Kaline Marques Portela Leal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2879-2399>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: annekmrqs@gmail.com

Mauro Ricardo Barros Bilibio

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0280-6752>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: mauroricardo09@gmail.com

Silana Rosa Soares Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5466-4302>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: rosasilana22@gmail.com

Maria Yasmin de Carvalho Noronha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9588-1231>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: yasmimoronha@hotmail.com

Paulo Ricardo de Sousa e Silva Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3724-0687>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: paulorssmoura@hotmail.com

Stanley Janary Ferreira Araújo Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3893-2837>
Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: stanleyjuniot@gmail.com

João Otávio Rodrigues Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6830-2916>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: jotaviod@gmail.com

Resumo

Introdução: O Transtorno Depressivo Maior afeta globalmente cerca de 5% da população, com etiologia complexa envolvendo interações entre cérebro, mente e ambiente. Cerca de 50% dos casos não respondem ao tratamento farmacológico padrão, destacando a necessidade de abordagens terapêuticas inovadoras. **Objetivo:** Este trabalho visa explorar o potencial terapêutico da psilocibina no transtorno depressivo maior, analisando sua interação com receptores serotoninérgicos, e investigando os efeitos da substância na conectividade cerebral. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com busca de artigos na base de dados Pubmed. A seleção considerou critérios de inclusão, resultando em uma amostra de artigos relevantes para a análise. **Resultados e Discussão:** Os resultados revelam que a psilocibina, um agonista serotoninérgico, induz efeitos terapêuticos duradouros e rápidos, modulando receptores como 5-HT_{2A}R. A substância promove neuroplasticidade, melhorando a conectividade cerebral e reduzindo sintomas depressivos. **Conclusão:** A eficácia da psilocibina no tratamento da depressão aponta para uma compreensão inovadora dos mecanismos neurobiológicos. Sua capacidade de induzir neuroplasticidade sugere implicações promissoras, destacando a segurança da combinação com terapias tradicionais.

Palavras-chave: Psilocibina; Uso terapêutico; Depressão.

Abstract

Introduction: Major Depressive Disorder globally affects around 5% of the population, with a complex etiology involving interactions between the brain, mind and environment. Around 50% of cases do not respond to standard pharmacological treatment, highlighting the need for innovative therapeutic approaches. **Objective:** This research aims to explore the therapeutic potential of psilocybin in major depressive disorder, analyzing its interaction with serotonergic receptors, and investigating the effects of the substance on brain connectivity. **Methodology:** This is a narrative review of the literature, searching for articles in the Pubmed database. The selection considered inclusion criteria, resulting in a sample of articles relevant for the analysis. **Results and Discussion:** The results reveal that psilocybin, a serotonergic agonist, induces long-lasting and rapid therapeutic effects, modulating receptors such as 5-HT_{2A}R. The substance promotes neuroplasticity, improving brain connectivity and reducing depressive symptoms. **Conclusion:** The effectiveness of psilocybin in treating depression points to an innovative understanding of neurobiological mechanisms. Its ability to induce neuroplasticity suggests promising implications, highlighting the safety of combination with traditional therapies.

Keywords: Psilocybin; Therapeutic use; Depression.

Resumen

Introducción: El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) afecta globalmente a alrededor del 5% de la población, con una etiología compleja que involucra interacciones entre el cerebro, la mente y el medio ambiente. Alrededor del 50% de los casos no responden al tratamiento farmacológico estándar, lo que pone de relieve la necesidad de enfoques terapéuticos innovadores. **Objetivo:** Este trabajo tiene como objetivo explorar el potencial terapéutico de la psilocibina en el trastorno depresivo mayor, analizando su interacción con los receptores serotoninérgicos e investigando los efectos de la sustancia sobre la conectividad cerebral. **Metodología:** Se trata de una revisión narrativa de la literatura, buscando artículos en la base de datos Pubmed. La selección consideró criterios de inclusión, resultando una muestra de artículos relevantes para el análisis. **Resultados y Discusión:** Los resultados revelan que el psilocibina, un agonista serotoninérgico, induce efectos terapéuticos rápidos y duraderos, modulando receptores como el 5-HT_{2A}R. La sustancia promueve la neuroplasticidad, mejora la conectividad cerebral y reduce los síntomas depresivos. **Conclusión:** La eficacia de la psilocibina en el tratamiento de la depresión apunta a una comprensión innovadora de los mecanismos neurobiológicos. Su capacidad para inducir neuroplasticidad sugiere implicaciones prometedoras, destacando la seguridad de la combinación con terapias tradicionales.

Palabras clave: Psilocibina; Uso terapéutico; Depresión.

1. Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) atinge globalmente cerca de 5% da população. A sua complexa etiologia envolve interações entre cérebro, mente e ambiente que se influenciam mutuamente e geram um quadro de humor deprimido, pensamentos autodepreciativos e prejuízo de funções cognitivas, impactando diretamente sobre o desempenho laborativo e na qualidade de vida pessoal população (World Health Organization, 2023). Cerca de 50% dos indivíduos não logram remissão clínica com o tratamento farmacológico padrão atualmente disponível, o qual envolve fundamentalmente inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e de serotonina e noradrenalina (ISRSN). A serotonina (5-HT) é fundamental para regulação do humor, e em razão disso, a modulação dos seus receptores cerebrais (5-HTR), é fundamental para a regulação do humor. Variantes de 5-HTR induzem diferentes respostas. Diversos antidepressivos reestabelecem a sinalização celular serotoninérgica pós-sináptica a partir do aumento da atividade de 5-HT_{1A}R e uma redução da sinalização a partir de 5-HT_{2A}, como via final (Boulougouris et al., 2008; Buchborn et al., 2014).

5-HT_{1A}R pode ser expresso com autorreceptor somatodendrítico, estando localizado na membrana pré-sináptica, mas também na membrana pós-sináptica. Possui função inibitória e, junto ao transportador de serotonina (5-HTT), fornece feedback negativo na secreção e sinalização serotoninérgica à jusante, de modo que a sua ativação está correlacionada inversamente à reatividade de regiões como a amígdala. 5-HT_{1A}R modula a atividade excitatória de 5-HT_{2A}R no CPFm, moderando a associação negativa entre o 5-HT_{2A}R e a reatividade da amígdala, evidenciando a interação desses receptores na mediação dos efeitos da sinalização 5-HT na função do circuito corticolímbico (Fisher & Hariri, 2012).

A Rede de Modo Padrão (RMP) é formada pela conexão entre diferentes áreas cerebrais, que produzem atividade sincronizada quando o cérebro não está comprometido com uma ação específica, ou seja, quando a mente se encontra em estado de repouso e voltado para a introspecção, e, portanto, é envolvida na autorreferência. Regiões como o córtex pré-frontal

medial (CPFm), córtex cingulado posterior (CCP), córtex parietal posterior (CPP), dentre outras estruturas relacionadas à RMP, têm sua conectividade funcional (CF) alteradas em padrões correspondentes aos transtornos mentais instalados. Na depressão, em que os padrões de pensamento autorreferentes são majoritariamente autodepreciativos e marcados por ruminância, a CF do córtex pré-frontal medial (CPFm) está anormalmente elevada, e o estado de cognição é marcado por traços pessimistas rígidos hiperestáveis e correlacionados à deficiência de estimulação de receptores 5-HT_{2A} especialmente nesta região, onde a também presente hiperatividade é relacionada ao humor deprimido. Aumentos metabólicos que ocorrem no córtex cingulado anterior (CCA) durante episódios depressivos correlacionam-se com a gravidade dos sintomas, sugerindo uma conexão direta entre atividade neural anômala e a expressão clínica da depressão (Cai et al., 2020)

Substâncias psicodélicas induzem modificações metabólicas locais em diferentes regiões cerebrais, implicando alteração da conectividade funcional (CF). Essas modificações transientes rompem hierarquias neuronais e afetam o fluxo de informações que atravessam tais vias (Alonso et al., 2015). A Psilocibina (PS) é um alucinógeno agonista serotoninérgico, capaz de fomentar plasticidade neural a nível funcional e estrutural (Kelly et al., 2022). Ela exerce significativo efeito de redução do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em diversas regiões corticais, porém desempenha mais acentuada atenuação em regiões de alta associação, como entre CPFm e o tálamo, e entre o córtex cingulado anterior dorsal (CCAD) e o CPFm. A intensidade dos sintomas da experiência psicodélica (EP) guarda correlação positiva com a redução do FSC. A PS é capaz de reduzir a conectividade e hiperatividade do CPFm, sendo a magnitude da desativação coerente à intensidade dos efeitos induzidos pela droga (Carhart-Harris et al., 2012).

Um aspecto subjetivo das EP é a dissolução do self, um conjunto de habilidades cognitivas que determinam a vivência intrínseca e integrada de determinação da identidade. Quais sejam: autoconsciência, diferenciação sujeito-objeto, automonitoramento, autorreconhecimento, autocontrole, senso de agência e propriedade, atenção focada ou cognição direcionada a objetivos. Por outro ponto de vista, utilizando o conceito de Freud de ego – uma instância da psique que coordena a interação entre vivência interna e os estímulos externos – para representar em paralelo as funções cognitivas relacionadas à vivência do “eu”, e levando em consideração que existem associações entre ele, a rede de modo padrão (RMP), a rede de saliência (RS) e circuitos do lobo frontoparietal, os EP promovem a dissolução dessas fronteiras identitárias de fora efêmera, especialmente em indivíduos cuja autocrítica seja mais rígida. Estes são mais sugestionáveis sob ação da PS ao reforçar conexões previamente menos diversas dentre as regiões cerebrais, adequar aquelas exacerbadamente estabelecidas e a partir dessa reestruturação das redes neurais, resultar em reformas dos conceitos internos autorreferentes e balancear funções cognitivas com resultados clínicos positivos (Bogenschutz et al., 2015; Bouso et al., 2015; Carhart-Harris & Friston, 2010; Lebedev et al., 2015; Madsen et al., 2021; Rizzolatti et al., 2014).

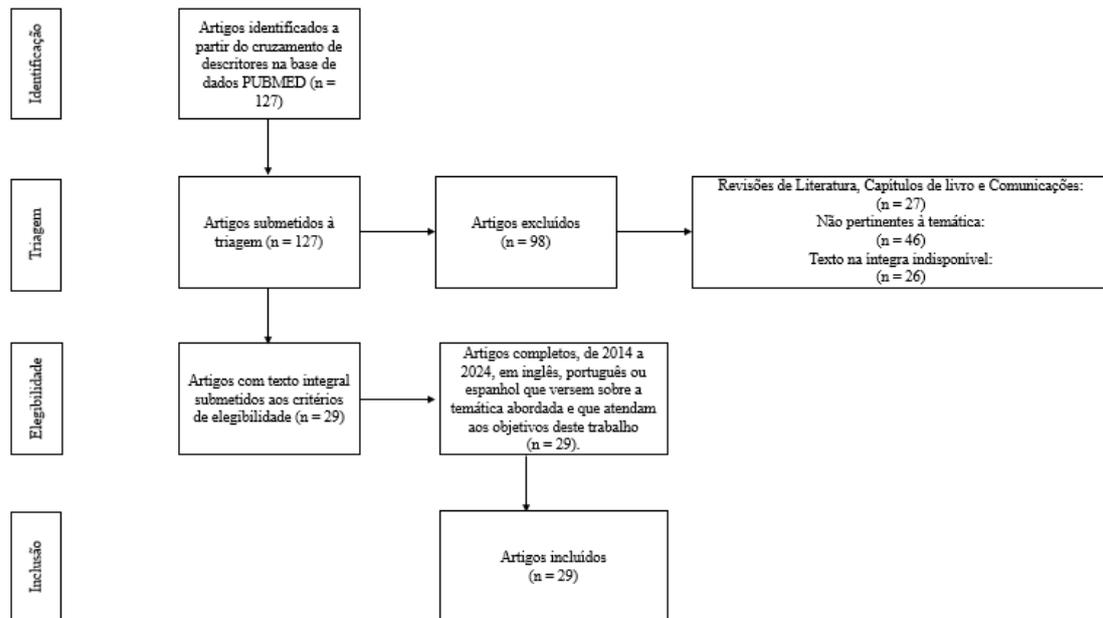
Somados aos efeitos genericamente promovidos pelos agonistas de 5-HT_{2A}, a PS exhibe peculiaridades em seu mecanismo de ação celular, compartilhados com outros psicodélicos. A fosforilação tendenciosa, ou agonismo seletivo, é a propriedade do receptor de induzir diferentes respostas a partir de diferentes ligantes que agem, a princípio, de maneira semelhante. As alterações cerebrais provocadas pelos psicodélicos são proeminentes, de breve início e duradouras, e correlacionam-se às singulares fomentadas a nível molecular que suscitam conforme ligam-se ao 5-HT_{2AR}. O uso dessas substâncias para fins terapêuticos têm alavancado diversas iniciativas em pesquisa para elucidar os mecanismos e as possibilidades de sua manipulação, a fim de que vislumbrem melhores taxas de tratamento com êxito, dado seu grande percebido historicamente (Calder & Hasler, 2023; González-Maeso et al., 2007) Este trabalho objetiva explicar o potencial terapêutico da PS e as bases fisiológicas que justificam a sua aplicabilidade em transtornos depressivos, a partir dos registros na literatura científica dos últimos 10 anos.

2. Metodologia

Esta é uma revisão narrativa da literatura, categoria que visa discutir o desenvolvimento de determinada temática, sob perspectiva ampla construída a partir da análise de fontes diversificadas. Possui grande relevância para divulgação do conhecimento científico ao sintetizar os principais pontos abordados no meio científico no que concerne ao assunto desenvolvido (Andrade, 2021; Rother, 2007; Vosgerau & Romanowski, 2014).

Para o desenvolvimento deste trabalho, buscou-se artigos na base de dados Pubmed, a partir da combinação dos descritores *Psilocybin*, *Therapeutic Use* e *Depression*, previamente verificados na base de Descritores em Ciência e Saúde (DeCS). Obteve-se 127 artigos para a seleção, os quais foram filtrados a partir da leitura dos títulos e resumos. Os critérios de inclusão foram: artigos originais que não fossem revisões, pertinência à temática; conteúdo que atenda aos objetivos estabelecidos; publicação entre 2014 e 2024; e ter sido publicado em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. Foram excluídos 98 artigos que não atendiam aos critérios de inclusão, resultando em uma amostra de 29 artigos. Seguiu-se com a leitura na íntegra destes, os quais foram mantidos para compor o escopo deste trabalho.

Figura 1 – Processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2024).

A fim de favorecer a compreensão do artigo, segue abaixo o glossário dos termos utilizados:

5-HTR: Receptores de Serotonina

5-HTT: Transportador de Serotonina

5-HT: Serotonina

5-HT1AR: Receptor 1A de Serotonina

5-HT2CR: Receptor 2C de Serotonina

AA: Agonistas Alucinógenos

ANA: Agonistas Não Alucinógenos

BDNF: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

BOLD: Blood Oxygen Level Dependent

CCA: Córtex Cingulado Anterior

CCP: Córtex Cingulado Posterior
CF: Conectividade Funcional
CPFm: Córtex Pré-frontal Medial
CPSE: Correntes Pós-sinápticas Excitatórias
DAG: Diacilglicerol
EP: Experiência Psicodélica
FSC: Fluxo Sanguíneo Cerebral
GABA: Ácido Gama-Aminobutírico
IP3: Inositol Trisfosfato
ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
ISRSN: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
NP: Neuroplasticidade
PKA: Proteína Quinase A
PKC: Proteína Quinase C
PS: Psilocibina
RMP: Rede de Modo Padrão
TDM: Transtorno Depressivo Maior
TrkB: Receptor do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

3. Resultados e Discussão

A teoria monoaminérgica dos transtornos depressivos destaca um desequilíbrio neuronal centrado na sinalização celular, especialmente a 5-HT, como elemento central na fisiopatologia. Nesse contexto, modelos animais simulam o Transtorno Depressivo Maior (TDM), evidenciando as alterações nas vias bioquímicas e eletrofisiológicas, fundamentando o uso de agonistas serotoninérgicos (Kaare et al., 2022; Wang et al., 2014). Essas alterações afetam receptores monoaminérgicos, impactando o metabolismo neuronal e glial, dificultando o reparo sináptico (Fullana et al., 2019) e construindo padrões incongruentes de CF entre as áreas cerebrais, associados à disfuncionalidade global, com ênfase em funções cognitivas e humor deprimido (Thomas et al., 2023).

O conjunto atual de evidências sugere que psicodélicos serotoninérgicos, como a PS, apresentam efeitos terapêuticos duradouros e de início rápido. O 5-HT_{2A}R, junto ao agonismo de 5-HT_{2C}R e 5-HT_{1A}R, contribui para restabelecer a dinâmica sináptica (Erkizia-Santamaría et al., 2022). No contexto clássico, a ativação de 5-HT_{2A}R desencadeia a atividade da proteína G α_q , iniciando uma cascata de sinalização que envolve a fosfolipase C, leva à produção de diacilglicerol (DAG) e inositol trisfosfato (IP₃), culminando na ativação subsequente da proteína quinase C (PKC). No entanto, os agonistas alucinógenos (AA), notadamente a PS, e agonistas não alucinógenos (ANA) demonstraram diferentes efeitos, ilustrando o fenômeno de agonismo tendencioso. Os AA induzem a fosforilação do resíduo de serina 280 (SER280) em 5-HT_{2A}R, estabelecendo uma conformação singular do complexo AA-5-HT_{2A}R que resulta em aumento do fluxo intracelular de Ca²⁺ dependente da Proteína Quinase A (PKA) e, de maneira não convencional, ativando seletivamente a sinalização parcial de G α_i /o. Além disso, os AA promoveram um padrão diferenciado de dessensibilização, evidenciado pelo recrutamento elevado de β -arrestina por 5-HT_{2A}R ligado a ANA em comparação com aqueles expostos aos AA, destacando sua eficácia distinta na promoção da internalização do receptor (Karaki et al., 2014).

Os efeitos da psilocibina nas redes cerebrais, como RMP, rede afetiva, rede de saliência e rede de controle cognitivo, representam os danos ao fluxo de informações correlacionados à sintomatologia do TDM (Sun et al., 2023). O prejuízo

funcional diário pode ser caracterizado pela redução da velocidade de processamento de informações e da memória, impacto negativo sobre a atenção seletiva, fluência verbal e função executiva (Vancappel et al., 2021). A administração da PS induz efeitos agudos decorrentes do agonismo serotoninérgico, mas também produz efeitos a tempo-dependentes, de forma semelhante às drogas antidepressivas, o que pode ser decorrente da neuroplasticidade induzida (Effinger et al., 2023). Em estados depressivos, a disfunção serotoninérgica resulta em perda de NP e redução das correntes pós-sinápticas excitatórias (CPSE) de maneira contínua, padrão patológico, o que demonstra o padrão hiper-reativo e disfuncional de conectividade neuronal promovido, em parte, pelo desajuste astrocitário, especialmente no CPFm. Estas células normalmente promovem plasticidade via 5-HT_{1B}R e consequente sinalização astrocítica dependente de Ca²⁺, que regula a liberação de neurotransmissores e resulta em depressão transitória das CPSE (González-Arias et al., 2023).

A PS induz o agonismo serotoninérgico e suscita a NP ao promoverem aumento da densidade de sinapses através de mecanismo compartilhado com o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), cujo receptor TrkB, quando ativado, inicia sinalização pela via mTOR (Ly et al., 2018). Ao contrário dos agonistas diretos do TrkB, os psicodélicos atuam alostericamente, facilitando os efeitos do BDNF endógeno liberado em sinapses ativas, o que contribui para a seletiva estabilização destas em detrimento das inativas. Antagonistas de 5-HT_{2A}R não conseguem bloquear a dimerização de TrkB induzida por psicodélicos e os correspondentes efeitos neurotróficos, destacando a separação dos efeitos plásticos dependentes de TrkB em relação aos efeitos alucinógenos mediados por 5-HT_{2A}R. A interação de antidepressivos com o seu respectivo sítio de ligação em um dímero de TrkB evidencia que os efeitos promotores de plasticidade dependem dessa interação, e a alta afinidade dos psicodélicos por TrkB pode explicar sua indução rápida e potente da NP em comparação com os antidepressivos convencionais, que requerem tratamento a longo prazo para atingir níveis eficazes (Moliner et al., 2023).

Ocorre redução da excitabilidade neuronal de forma independente da ativação de 5-HT_{2R} através do aumento da condutância máxima das correntes do tipo M que atravessam receptores de potássio Kv7. Esse evento ocorre em todo o cérebro, e de forma destacada em regiões onde há grande expressão deste canal. Por outro lado, a inativação dos Canais de corrente de Sódio hiperpolarizam a membrana celular neuronal, reduzindo os picos de condutância das células piramidais do CPF, contribuindo positivamente para o restabelecimento de padrões excitatórios fisiológicos (Ekins et al., 2023).

Os efeitos dos psicodélicos são indicativos de potenciais impactos significativos na troca e integração de informações em sistemas neuronais. A inibição induzida por 5HT_{1A}R abrange diversas áreas cerebrais, incluindo o estriado ventral, o tálamo integrativo e a área de associação temporal (Brys et al., 2023). O EP altera o dinamismo cerebral basal pré-estabelecido do indivíduo ao provocar uma redução provisória global da CF interior em determinadas zonas cerebrais. Consequentemente, a comunicação cerebral é reduzida ou desintegrada de forma breve e autolimitada. Concomitantemente, a plasticidade das conexões torna-se mais intensa, permitindo a reformulação dos padrões de acoplamento entre as vias, o que subjetivamente é descrito como experiência de dissolução do ego, e em seguida resulta em aumento global e local da CF, em alto nível (Barnett et al., 2020). A dessincronização generalizada da atividade cerebral, particularmente pronunciada no córtex de associação, com efeitos mais intensos na RMP sucessiva ao agonismo 5HT_{2A}R resultou em supressão persistente da conectividade entre o hipocampo anterior e a RMP, indicando um possível correlato neuroanatômico e mecânico para os efeitos pró-plasticidade e antidepressivos da psilocibina, persistindo por até três semanas e normalizando-se após 6 a 12 meses (Siegel et al., 2023).

A ativação dos receptores 5-HT_{2A}R no CPF pela PS implica não somente na ativação do sistema serotoninérgico, mas também está correlacionada ao aumento de glutamato e GABA. Esta região possui vasta população de 5-HT_{2A}R, especialmente em neurônios piramidais que regulam a transmissão excitatória em circuitos corticais. Por outro lado, após a administração da PS, ocorre redução do glutamato no hipocampo, o que pode decorrer do efeito inibitório de 5HT_{1A}R, muito presente em regiões límbicas, além de sua presença em interneurônios GABAérgicos, que reduzem a ativação neuronal local, como verificado na redução da CF entre a amígdala o CPF. Foi relatada correlação da experiência negativa e positiva da

dissolução de ego e as alterações glutamatérgicas no CPFm e hipocampo, respectivamente, demonstrando relação neuroquímica que configura uma peça do complexo entendimento sobre a influência do EP e o efeito terapêutico promovido (Grimm et al., 2018; Mason et al., 2020).

Essas alterações modulam a atividade de redes neurais relacionadas ao processamento de informações acerca do humor, além de estruturas relacionadas a essa função, como a amígdala e regiões a ela conectadas. Após a administração de PS, observou-se um aumento significativo na resposta BOLD em áreas como o CPF dorsal lateral e orbitofrontal medial, persistindo até 1 mês em regiões como o córtex somatossensorial e giro fusiforme. A CF aumentou em todo o cérebro desde a administração até 1 semana após a psilocibina, mantendo-se após 1 mês, com diferenças nas forças de conectividade entre diferentes regiões cerebrais. Embora as mudanças na CF estática não tenham seguido um padrão discernível, houve mais aumentos numéricos que diminuições nos períodos de uma semana e em um mês após a psilocibina em comparação com basal prévio. Uma semana após a administração houve redução no afeto negativo e na resposta da amígdala a estímulos faciais afetivos, enquanto o afeto positivo e as respectivas respostas do CPF aumentaram. Após um mês, o afeto negativo e a resposta da amígdala retornaram aos níveis basais, mas o afeto positivo permaneceu elevado, e a ansiedade diminuiu (Barrett et al., 2020). Os níveis de ruminação reduziram em uma semana e voltaram a acender após três meses, ainda mantendo-se abaixo da linha de base anterior à PS, correlacionada à redução da CF da amígdala (Mertens et al., 2020) e a flexibilidade cognitiva reduziu desde o início até 1 semana após a terapia com psilocibina, sustentando-se por até 4 semanas (Doss et al., 2021).

Em doses de 25 mg, a PS demonstrou maiores melhorias em relação à depressão, ansiedade, afeto e funcionalidade em comparação com a dose de 1 mg. A dose de 10 mg apresentou efeitos intermediários. Essas melhorias são evidentes na terceira semana após a administração. A terapia com PS, combinada com suporte psicológico de terapeutas, reduz pontuações em escores clínicos, mas também em critérios autorreferidos pelos pacientes, com diferenças significativas observadas a partir do segundo dia. A dose de 25 mg também demonstrou impacto positivo na qualidade de vida, função cognitiva e na intensidade da experiência subjetiva durante a sessão de administração, sugerindo uma relação dose-efeito nesses aspectos (Goodwin, Aaronson, et al., 2023; Griffiths et al., 2016), e taxas de remissão significativamente atribuídas à droga (Davis et al., 2021).

Curiosamente, um esquema terapêutico de duas tomadas, sendo a primeira de 20mg e a segunda de 70mg, intervaladas por duas semanas, obteve resultado antidepressivo durante 12 meses (Gukasyan et al., 2022), fortalecendo a hipótese de que a PS induz alterações persistentes além do tempo necessário para promover efeitos agudos (Johnson et al., 2017), sendo passíveis de identificação ao eletroencefalograma (Skosnik et al., 2023). A sua administração como adjuvante ao tratamento com ISRS, nesse contexto, também se mostrou segura, com altas taxas de remissão do TDM (Goodwin, Croal, et al., 2023; Nikolič et al., 2023). Nesse cenário, os ISRS atenuaram efeitos adversos agudos da EP, como a dissolução ansiosa do ego, ansiedade e sintomas adrenérgicos, reduzindo a frequência cardíaca e picos pressóricos. No entanto, não houve interferência nas experiências positivas do EP. Ao contrário da PS, o escitalopram não aumentou a quantidade de BDNF no cérebro (Becker et al., 2022). A extensão da dissolução do ego e da CF correlaciona-se a mudanças positivas no funcionamento psicossocial dos indivíduos até 4 meses após a administração da droga. Quando combinada com a meditação, facilita modulações neurodinâmicas em redes autorreferenciais, auxiliando o processo de meditação ao atuar ao longo da conexão RMP anteroposterior (Smigielski et al., 2019).

4. Conclusão

Destaca-se a eficácia dos psicodélicos, especialmente a psilocibina, no tratamento da depressão, apontando para uma nova compreensão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos. A atuação dessas substâncias vai além da simples modulação

serotoninérgica, englobando uma complexa interação com receptores como 5-HT_{2A}R, 5HT_{2C}R, e 5HT_{1A}R, resultando em efeitos terapêuticos duradouros e rápidos.

A influência dos psicodélicos na plasticidade neural, destacada pela modulação de receptores como TrkB, revela um mecanismo de ação distinto em comparação aos antidepressivos convencionais. Além disso, a capacidade de induzir neuroplasticidade e melhorar a conectividade cerebral sugere implicações promissoras para o tratamento da depressão e distúrbios relacionados.

A combinação de psicodélicos com terapias tradicionais, como ISRS, mostra-se segura e potencialmente sinérgica, proporcionando uma perspectiva inovadora na busca por estratégias eficazes no enfrentamento da depressão. Doses específicas, bem como abordagens terapêuticas personalizadas, emergem como pontos críticos a serem considerados na implementação dessas terapias, abrindo portas para uma nova era no tratamento de transtornos mentais.

Referências

- Alonso, J. F., Romero, S., Mañanas, M. À., & Riba, J. (2015). Serotonergic psychedelics temporarily modify information transfer in humans. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(8), pyv039. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv039>
- Andrade, M. C. R. (2021). O papel das revisões de literatura na produção e síntese do conhecimento científico em Psicologia. *Gerai: Revista Interinstitucional de Psicologia*, 14(SPE), 1–5. <https://doi.org/10.36298/gerais202114e23310>
- Barnett, L., Muthukumaraswamy, S. D., Carhart-Harris, R. L., & Seth, A. K. (2020). Decreased directed functional connectivity in the psychedelic state. *NeuroImage*, 209, 116462. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116462>
- Barrett, F. S., Doss, M. K., Sepeda, N. D., Pekar, J. J., & Griffiths, R. R. (2020). Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Scientific Reports*, 10(1), 2214. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>
- Becker, A. M., Holze, F., Grandinetti, T., Klaiber, A., Toedtli, V. E., Kolaczynska, K. E., Duthaler, U., Varghese, N., Eckert, A., Grünblatt, E., & Liechti, M. E. (2022). Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 111(4), 886–895. <https://doi.org/10.1002/cpt.2487>
- Bogenschutz, M. P., Forchimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C. R., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 289–299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- Boulougouris, V., Glennon, J. C., & Robbins, T. W. (2008). Dissociable effects of selective 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists on serial spatial reversal learning in rats. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(8), 2007–2019. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301584>
- Bouso, J. C., Palhano-Fontes, F., Rodríguez-Fornells, A., Ribeiro, S., Sanches, R., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., de Araujo, D. B., & Riba, J. (2015). Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(4), 483–492. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.01.008>
- Brys, I., Barrientos, S. A., Ward, J. E., Wallander, J., Petersson, P., & Halje, P. (2023). 5-HT_{2A}R and NMDAR psychedelics induce similar hyper-synchronous states in the rat cognitive-limbic cortex-basal ganglia system. *Communications Biology*, 6(1), 737. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05093-6>
- Buchborn, T., Schröder, H., Höllt, V., & Grecksch, G. (2014). Repeated lysergic acid diethylamide in an animal model of depression: Normalisation of learning behaviour and hippocampal serotonin 5-HT₂ signalling. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(6), 545–552. <https://doi.org/10.1177/0269881114531666>
- Cai, H., Zhu, J., & Yu, Y. (2020). Robust prediction of individual personality from brain functional connectome. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 15(3), 359–369. <https://doi.org/10.1093/scan/nsaa044>
- Calder, A. E., & Hasler, G. (2023). Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 48(1), Artigo 1. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01389-z>
- Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 2138–2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
- Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2010). The default-mode, ego-functions and free-energy: A neurobiological account of Freudian ideas. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 4), 1265–1283. <https://doi.org/10.1093/brain/awq010>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.328>
- Doss, M. K., Považan, M., Rosenberg, M. D., Sepeda, N. D., Davis, A. K., Finan, P. H., Smith, G. S., Pekar, J. J., Barker, P. B., Griffiths, R. R., & Barrett, F. S. (2021). Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 11(1), 574.

<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01706-y>

- Effinger, D. P., Quadir, S. G., Ramage, M. C., Cone, M. G., & Herman, M. A. (2023). Sex-specific effects of psychedelic drug exposure on central amygdala reactivity and behavioral responding. *Translational Psychiatry*, *13*(1), 119. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02414-5>
- Ekins, T. G., Brooks, I., Kailasa, S., Rybicki-Kler, C., Jedrasiak-Cape, I., Donoho, E., Mashour, G. A., Rech, J., & Ahmed, O. J. (2023). Cellular rules underlying psychedelic control of prefrontal pyramidal neurons. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2023.10.20.563334. <https://doi.org/10.1101/2023.10.20.563334>
- Erkizia-Santamaría, I., Alles-Pascual, R., Horrillo, I., Meana, J. J., & Ortega, J. E. (2022). Serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2c} and 5-HT_{1A} receptor involvement in the acute effects of psilocybin in mice. In vitro pharmacological profile and modulation of thermoregulation and head-twitch response. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *154*, 113612. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113612>
- Fisher, P. M., & Hariri, A. R. (2012). Linking variability in brain chemistry and circuit function through multimodal human neuroimaging. *Genes, Brain, and Behavior*, *11*(6), 633–642. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00786.x>
- Fullana, M. N., Ruiz-Bronchal, E., Ferrés-Coy, A., Juárez-Escoto, E., Artigas, F., & Bortolozzi, A. (2019). Regionally selective knockdown of astroglial glutamate transporters in infralimbic cortex induces a depressive phenotype in mice. *Glia*, *67*(6), 1122–1137. <https://doi.org/10.1002/glia.23593>
- González-Arias, C., Sánchez-Ruiz, A., Esparza, J., Sánchez-Puelles, C., Arancibia, L., Ramírez-Franco, J., Gobbo, D., Kirchoff, F., & Perea, G. (2023). Dysfunctional serotonergic neuron-astrocyte signaling in depressive-like states. *Molecular Psychiatry*, *28*(9), 3856–3873. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02269-8>
- González-Maeso, J., Weisstaub, N. V., Zhou, M., Chan, P., Ivic, L., Ang, R., Lira, A., Bradley-Moore, M., Ge, Y., Zhou, Q., Sealton, S. C., & Gingrich, J. A. (2007). Hallucinogens Recruit Specific Cortical 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways to Affect Behavior. *Neuron*, *53*(3), 439–452. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.008>
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Atli, M., Bennett, J. C., Croy, M., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Feifel, D., Hellerstein, D. J., Husain, M. I., Kelly, J. R., Lennard-Jones, M. R., Licht, R. W., Marwood, L., Mistry, S., Páleníček, T., Redjep, O., Repantis, D., & Malievskaia, E. (2023). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, *327*, 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.108>
- Goodwin, G. M., Croy, M., Feifel, D., Kelly, J. R., Marwood, L., Mistry, S., O’Keane, V., Peck, S. K., Simmons, H., Sisa, C., Stansfield, S. C., Tsai, J., Williams, S., & Malievskaia, E. (2023). Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *48*(10), 1492–1499. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01648-7>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *30*(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Grimm, O., Kraehenmann, R., Preller, K. H., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2018). Psilocybin modulates functional connectivity of the amygdala during emotional face discrimination. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *28*(6), 691–700. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.016>
- Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *36*(2), 151–158. <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *43*(1), 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Kaare, M., Jayaram, M., Jagomäe, T., Singh, K., Kilk, K., Leevik, M., Varul, J., Leidmaa, E., Visnapuu, T., Nömm, H., Rähn, K., Plaas, M., Lilliväli, K., Schäfer, M. K. E., Philips, M. A., & Vasar, E. (2022). Depression-associated Negr1 gene-deficiency induces alterations in the monoaminergic neurotransmission enhancing time-dependent sensitization to amphetamine in mice. *Neuroscience Applied*, *1*, 100646. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2022.100646>
- Karaki, S., Becamel, C., Murat, S., Mannoury la Cour, C., Millan, M. J., Prézeau, L., Bockaert, J., Marin, P., & Vandermoere, F. (2014). Quantitative phosphoproteomics unravels biased phosphorylation of serotonin 2A receptor at Ser280 by hallucinogenic versus nonhallucinogenic agonists. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP*, *13*(5), 1273–1285. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.036558>
- Kelly, J. R., Baker, A., Babiker, M., Burke, L., Brennan, C., & O’Keane, V. (2022). The psychedelic renaissance: The next trip for psychiatry? *Irish Journal of Psychological Medicine*, *39*(4), 335–339. <https://doi.org/10.1017/ipm.2019.39>
- Lebedev, A. V., Lövdén, M., Rosenthal, G., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2015). Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Human Brain Mapping*, *36*(8), 3137–3153. <https://doi.org/10.1002/hbm.22833>
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Zarandi, S. S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell reports*, *23*(11), 3170–3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Madsen, M. K., Stenbæk, D. S., Arvidsson, A., Armand, S., Marstrand-Joergensen, M. R., Johansen, S. S., Linnet, K., Ozenne, B., Knudsen, G. M., & Fisher, P. M. (2021). Psilocybin-induced changes in brain network integrity and segregation correlate with plasma psilocin level and psychedelic experience. *European Neuropsychopharmacology*, *50*, 121–132. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.06.001>
- Mason, N. L., Kuypers, K. P. C., Müller, F., Reckweg, J., Tse, D. H. Y., Toennes, S. W., Hutten, N. R. P. W., Jansen, J. F. A., Stiers, P., Feilding, A., & Ramaekers, J. G. (2020). Me, myself, bye: Regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin.

- Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(12), 2003–2011. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0718-8>
- Mertens, L. J., Wall, M. B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2020). 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)*, 34(2), 167–180. <https://doi.org/10.1177/0269881119895520>
- Moliner, R., Girysh, M., Brunello, C. A., Kovaleva, V., Biojone, C., Enkavi, G., Antenucci, L., Kot, E. F., Goncharuk, S. A., Kaurinkoski, K., Kuutti, M., Fred, S. M., Elsilä, L. V., Sakson, S., Cannarozzo, C., Diniz, C. R. A. F., Seiffert, N., Rubiolo, A., Haapaniemi, H., ... Castrén, E. (2023). Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nature Neuroscience*, 26(6), 1032–1041. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>
- Nikolić, M., Viktorin, V., Zach, P., Tylš, F., Dudysová, D., Janků, K., Kopřivová, J., Kuchař, M., Brunovský, M., Horáček, J., & Páleníček, T. (2023). Psilocybin intoxication did not affect daytime or sleep-related declarative memory consolidation in a small sample exploratory analysis. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 74, 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.04.019>
- Rizzolatti, G., Semi, A. A., & Fabbri-Destro, M. (2014). Linking psychoanalysis with neuroscience: The concept of ego. *Neuropsychologia*, 55, 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.003>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20, v–vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Siegel, J. S., Subramanian, S., Perry, D., Kay, B., Gordon, E., Laumann, T., Reneau, R., Gratton, C., Horan, C., Metcalf, N., Chacko, R., Schweiger, J., Wong, D., Bender, D., Padawer-Curry, J., Raison, C., Raichle, M., Lenze, E. J., Snyder, A. Z., ... Nicol, G. (2023). Psilocybin desynchronizes brain networks. *medRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*, 2023.08.22.23294131. <https://doi.org/10.1101/2023.08.22.23294131>
- Skosnik, P. D., Slosower, J., Safi-Aghdam, H., Pathania, S., Syed, S., Pittman, B., & D'Souza, D. C. (2023). Sub-acute effects of psilocybin on EEG correlates of neural plasticity in major depression: Relationship to symptoms. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(7), 687–697. <https://doi.org/10.1177/02698811231179800>
- Smigielski, L., Scheidegger, M., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2019). Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *NeuroImage*, 196, 207–215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.009>
- Sun, J., Ma, Y., Guo, C., Du, Z., Chen, L., Wang, Z., Li, X., Xu, K., Luo, Y., Hong, Y., Yu, X., Xiao, X., Fang, J., & Lu, J. (2023). Distinct patterns of functional brain network integration between treatment-resistant depression and non treatment-resistant depression: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 120, 110621. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110621>
- Thomas, P. J., Leow, A., Klumpp, H., Phan, K. L., & Ajilore, O. (2023). Default Mode Network Hypoalignment of Function to Structure Correlates With Depression and Rumination. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2023.06.008>
- Vancappel, A., Dansou, Y., Godin, O., Haffen, E., Yroni, A., Stéphan, F., Richieri, R., Molière, F., Horn, M., Allauze, E., Genty, J., Bouvard, A., Dorey, J., Meyrel, M., Camus, V., Fond, G., Péran, B., Walter, M., Anguill, L., ... El-Hage, W. (2021). Cognitive impairments in treatment-resistant depression: Results from the French cohort of outpatients (FACE-DR). *Journal of Affective Disorders Reports*, 6, 100272. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100272>
- Vosgerau, D. S. R., & Romanowski, J. P. (2014). Estudos de revisão: Implicações conceituais e metodológicas. *Revista Diálogo Educacional*, 14(41), 165–190.
- Wang, Q.-S., Tian, J.-S., Cui, Y.-L., & Gao, S. (2014). Genipin is active via modulating monoaminergic transmission and levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat model of depression. *Neuroscience*, 275, 365–373. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.032>
- World Health Organization. (2023, março 31). *Depressive disorder (depression)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>