



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Marco Antonio Conte

Explorando o efeito de psicodélicos sobre a neuroplasticidade e comportamentos relacionados ao medo e ansiedade em ratos e camundongos: uma revisão narrativa

Florianópolis

2024

Marco Antonio Conte

Explorando o efeito de psicodélicos sobre a neuroplasticidade e comportamentos relacionados ao medo e ansiedade em ratos e camundongos: uma revisão narrativa

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientado: Prof. Dr. Leandro José Bertoglio
Coorientadora: M.Sc. Isabel Werle

Florianópolis

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Conte, Marco Antonio

Explorando o efeito de psicodélicos sobre a neuroplasticidade e comportamentos relacionados ao medo e ansiedade em ratos e camundongos: uma revisão narrativa / Marco Antonio Conte ; orientador, Leandro José Bertoglio, coorientadora, Isabel Werle, 2024.

104 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Graduação em Ciências Biológicas, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Ciências Biológicas. 2. Farmacologia. 3. Psicodélicos. 4. Ansiedade e memórias aversivas. 5. Neuroplasticidade. I. Bertoglio, Leandro José. II. Werle, Isabel. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Ciências Biológicas. IV. Título.

Marco Antonio Conte

Explorando o efeito de psicodélicos sobre a neuroplasticidade e comportamentos relacionados ao medo e ansiedade em ratos e camundongos: uma revisão narrativa

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas e aprovado em sua forma final pelo Curso de Ciências Biológicas.

Universidade Federal de Santa Catarina, 02 de agosto de 2024.

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof. Leandro José Bertoglio, Dr.

Orientador

Prof.(a) Cilene Lino de Oliveira, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Patrícia de Souza Brocardo, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer minha mãe, Lorena Schaparini, e meu pai, Antonio Luiz Conte, por nunca terem medidos esforços para que eu pudesse alcançar meus objetivos e por todos os sacrifícios feitos para que eu pudesse chegar aonde estou hoje. Obrigado por sempre apoiarem as decisões que tomei e nunca duvidarem de mim.

A minha irmã, Maira, por todo apoio moral, emocional e por toda parceria, conselhos, conversas e desabafos durante essa etapa da minha vida na Universidade. Você é uma pessoa muito especial para mim.

Gostaria de agradecer ao meu orientador, professor Dr. Leandro Bertoglio, e a minha co-orientadora M.Sc. Isabel Werle, por terem me acolhido no laboratório e me apresentarem o mundo fascinante da pesquisa com psicodélicos. Obrigado por todos os puxões de orelha, verdades ditas e banhos de água fria quando esses foram necessários, e por todos os conselhos e orientações. Obrigado por toda a paciência, compreensão e por acreditarem em minha e em minha capacidade para realizar este trabalho.

Aos amigos que a biologia me trouxe: Laura, Leticia, Nicole e Sara. Obrigado por todos os momentos e lembranças. Levarei vocês para sempre comigo em meus pensamentos.

Aos meus amigos de Arvoredo: por terem me acolhido e me incentivado a descobrir que eu sou. Talvez não estaria aqui hoje para contar essa história se não fosse por vocês.

Um agradecimento especial para minha amiga de longa data, Larissa Bellei. Palavras não conseguem expressar a admiração que sinto por você. Obrigado por mais de 10 anos de parceria, por todas as conversas, fofocas, risadas e desabafos. Você é a prova de que em uma amizade verdadeira, a distância não importa. Obrigado por tudo mesmo!

Por fim, gostaria de agradecer a todos os meus professores e demais servidores da UFSC, que, cada um em sua forma, ofereceram as condições para que esse trabalho pudesse ser realizado.

RESUMO

Os transtornos de ansiedade são caracterizados por medos e preocupações excessivas. Embora as causas desses transtornos não sejam bem esclarecidas, estudos sugerem que há uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos. O tratamento dessas condições é feito através da farmacoterapia e psicoterapia. A farmacoterapia apresenta algumas limitações e sua eficácia tem sido questionada nos últimos anos. O interesse científico pelo estudo das substâncias psicodélicas ressurgiu na última década, pois elas apresentariam potencial terapêutico nos transtornos de ansiedade e estresse. Acredita-se que a neuroplasticidade induzida por essas substâncias esteja por trás dos possíveis efeitos terapêuticos que elas oferecem. Os efeitos neuroplásticos dos psicodélicos ocorrem via ativação dos receptores 5-HT_{2A}, que regulam a expressão de genes e proteínas envolvidas na formação sináptica e sobrevivência neuronal, como BDNF, Arc e c-Fos. Através de testes que mensuram comportamentos defensivos relacionados à ansiedade e medo em roedores, é possível avaliar os efeitos da administração de psicodélicos, como LSD, MDMA, psilocibina/psilocina, ayahuasca/DMT e DOI sobre o comportamento desses animais, assim como avaliar como eles influenciam a aquisição, consolidação, extinção e reconsolidação de memórias aversivas. Este trabalho tem como objetivo revisar e discutir as evidências científicas sobre o papel dos psicodélicos na neuroplasticidade e sua influência nos comportamentos de ansiedade e memória aversiva em roedores, investigando as principais substâncias com potencial para alterar esses comportamentos e sua capacidade de modificar processos de memória, além de avaliar o impacto dessas substâncias em marcadores de neuroplasticidade, como BDNF, c-Fos e Arc, em diferentes regiões encefálicas. Através de uma revisão narrativa da literatura, foram selecionados 26 artigos que abordam esses aspectos das substâncias psicodélicas, abrangendo tópicos partindo da exploração dos efeitos dessas substâncias em testes de condicionamento aversivo contextual e auditório, teste de campo aberto, e labirinto em cruz elevado, até a avaliação da neuroplasticidade que essas substâncias podem induzir, além a expressão de marcadores para ela, como o BDNF, c-Fos, Arc e mTOR em diferentes regiões encefálicas. Os resultados desta revisão demonstram que os efeitos dos psicodélicos são complexos e variam conforme a dose e o sexo dos roedores. Substâncias como psilocibina, DMT, ayahuasca, MDMA e LSD exibem diferentes impactos na neuroplasticidade e nos comportamentos relacionados à ansiedade e memória. Os efeitos da psilocibina variam conforme a dose e o sexo, indicando que fatores sexuais e hormonais podem influenciar a resposta aos psicodélicos. Doses mais baixas tendem a promover a plasticidade, enquanto doses mais altas podem reduzir essa capacidade. Em doses moderadas, a MDMA mostra efeitos ansiolíticos, mas doses mais elevadas podem exacerbar comportamentos relacionados à ansiedade e demonstrar neurotoxicidade. A ayahuasca apresenta uma ausência de efeitos tipo-ansiolítico, parecendo afetar mais as etapas finais da consolidação de memória, enquanto o LSD apresenta resultados distintos em relação ao comportamento, mas consistentes quando relacionado à expressão de BDNF e promoção da neuroplasticidade. O DOI consistentemente mostrou potencial ansiolítico, também demonstrando resultados positivos em relação ao aumento de marcadores de neuroplasticidade, apesar de que poucos estudos revisados utilizaram essa substância. Todos esses efeitos comportamentais se mostraram dependentes da ativação dos receptores 5-HT_{2A}, evidenciando o fato de que ele parece ser um mecanismo central para o desencadeamento desses efeitos, embora outros mecanismos ainda necessitem de esclarecimento. Os resultados dessa revisão apontam que as substâncias psicodélicas demonstram potencial em alterar o comportamento relacionado à ansiedade e medo em roedores, sendo capazes de promover a neuroplasticidade e aumentar a expressão de marcadores como BDNF, c-Fos, Arc e mTOR. No entanto, notou-se uma falta de estudos com DOI e LSD, tanto em relação ao comportamento quanto à neuroplasticidade, indicando a necessidade de mais pesquisas focadas nessas substâncias para um entendimento mais completo de seus efeitos. Os resultados encontrados

nessa revisão narrativa trazem a pesquisa com psicodélicos como um campo emergente e promissor, com potencial de elaborar e explorar esses resultados em uma revisão sistemática futura, proporcionando uma análise ainda mais detalhada e rigorosa sobre o tema.

Palavras-chave: ayahasca, BDNF, condicionamento aversivo, DOI, LSD, MDMA, memória, psilocibina, serotonina

ABSTRACT

Anxiety disorders are characterized by excessive fears and worries. Although the causes of these disorders are not well understood, studies suggest a complex interaction of genetic, environmental, and neurobiological factors. The treatment of these conditions is carried out through pharmacotherapy and psychotherapy. Pharmacotherapy has some limitations, and its efficacy has been questioned in recent years. Scientific interest in the study of psychedelic substances has resurfaced over the past decade, as they are believed to have therapeutic potential for anxiety and stress disorders. It is thought that the neuroplasticity induced by these substances underlies their possible therapeutic effects. The neuroplastic effects of psychedelics occur via activation of 5-HT_{2A} receptors, which regulate the expression of genes and proteins involved in synaptic formation and neuronal survival, such as BDNF, Arc, and c-Fos. Through tests that measure defensive behaviours related to anxiety and fear in rodents, the effects of psychedelic administration—such as LSD, MDMA, psilocybin/psilocin, ayahuasca/DMT, and DOI—on behaviour can be evaluated. These tests also assess how psychedelics influence the acquisition, consolidation, extinction, and reconsolidation of aversive memories. The aim of this study is to review and discuss scientific evidence on the role of psychedelics in inducing neuroplasticity and its influence on anxiety-related behaviours and aversive memory in rodents, by investigating the main substances with the potential to alter these behaviours, their capacity to modify memory processes, and their impact on neuroplasticity markers such as BDNF, c-Fos, and Arc in different brain regions. A narrative review of the literature selected 26 articles addressing these aspects of psychedelic substances. The topics covered range from the effects of psychedelics in contextual and auditory aversive conditioning tests, open field tests, and elevated plus maze tests, to the evaluation of neuroplasticity induced by these substances, as well as the expression of markers such as BDNF, c-Fos, Arc, and mTOR in different brain regions. The results of this review demonstrate that the effects of psychedelics are complex and vary according to the dose and sex of the rodents. Substances like psilocybin, DMT, ayahuasca, MDMA, and LSD exhibit different impacts on neuroplasticity and behaviours related to anxiety and memory. The effects of psilocybin vary according to the dose and sex, indicating that sexual and hormonal factors can influence the response to psychedelics. Lower doses tend to promote plasticity, while higher doses can reduce this capacity. In moderate doses, MDMA shows anxiolytic effects, but higher doses can exacerbate anxiety related behaviours and demonstrate neurotoxicity. Ayahuasca shows an absence of anxiolytic-like effects, seeming to affect more the final stages of memory consolidation, while LSD shows distinct results in behaviour but consistent results in relation to BDNF expression and promotion of neuroplasticity. DOI consistently showed anxiolytic potential, also demonstrating positive results in increasing markers of neuroplasticity, although few reviewed studies used this substance. All these behavioural effects were shown to be dependent on the activation of 5-HT_{2A} receptors, highlighting this as a central mechanism for triggering these effects, although other mechanisms still need clarification. The review indicates that psychedelic substances demonstrate potential in altering anxiety- and fear-related behaviour in rodents, promoting neuroplasticity, and increasing the expression of markers such as BDNF, c-Fos, Arc, and mTOR. However, a lack of studies with DOI and LSD was noted, indicating the need for more research focused on these substances for a more complete understanding of their effects. The results found in this narrative review position research on psychedelics as an emerging and promising field, with potential for further development and exploration of these findings in a future systematic review, offering a more detailed and rigorous analysis of the topic.

Keywords: ayahuasca, BDNF, fear conditioning, DOI, LSD, MDMA, memory, psilocybin, serotonin

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. A administração de psicodélicos promove neuroplasticidade. | 27 |
| Figura 2. Mecanismos desencadeados pela administração de psicodélicos clássicos. | 28 |
| Figura 3. Mecanismo de ação da MDMA. | 30 |
| Figura 4. Funcionamento básico do Labirinto em cruz elevado (LCE). | 32 |
| Figura 5. Funcionamento básico do teste de campo aberto (TCA)..... | 33 |
| Figura 6. Funcionamento básico do teste de nado forçado (TNF) | 34 |
| Figura 7. Funcionamento básico de um protocolo de condicionamento aversivo auditório..... | 36 |
| Figura 8. Procedimento básico de reconsolidação | 38 |
| Figura 9. Funcionamento básico de um protocolo de extinção..... | 39 |
| Figura 10. Procedimento básico do desamparo aprendido..... | 40 |
| Figura 11. Procedimento básico do estresse crônico de restrição | 41 |
| Figura 12. Representação esquemática dos artigos que foram incluídos e excluídos | 46 |
| Figura 13. Síntese das etapas de triagem e seleção dos artigos..... | 47 |
| Figura 14. Relação dos artigos selecionados..... | 48 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Síntese dos resultados relacionados à plasticidade..... | 55 |
| Tabela 2. Síntese dos resultados relacionados aos testes comportamentais..... | 57 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|--|
| AYA | Ayahuasca |
| AMY | Amígdala |
| BDNF | Fator neurotrófico derivado do encéfalo |
| CA | Condicionamento aversivo |
| CAA | Condicionamento aversivo auditório |
| CAC | Condicionamento aversivo contextual |
| CE | Corpo estriado |
| CID-10 | Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão |
| DMT | N,N-dimetiltriptamina |
| DOI | 2,5-Dimetoxi-4-iodoanfetamina |
| DSM-5 | Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição |
| EC | Estímulo condicionado |
| EI | Estímulo incondicionado |
| EST | Estressado |
| FH | Formação hipocampal |
| GAD-7 | <i>General Anxiety Disorder-7</i> |
| GD | Giro dentado do hipocampo |
| HIP | Hipocampo |
| HHA | Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal |
| HPT | Hipotálamo |
| i.p. | Intraperitoneal |
| icv | Intracerebroventricular |
| ISRS | Inibidor seletivo de recaptção de serotonina |
| ISRSN | Inibidor seletivo de recaptção de serotonina e noradrenalina |
| LCE | Labirinto em cruz elevado |
| LSD | Dietilamida do ácido lisérgico |
| MDMA | 3,4-metilenodioximetanfetamina |
| mTOR | Alvo da rapamicina em mamíferos |
| NA | Núcleo accumbens |
| NAMD | Núcleo amigdalóide |
| NDR | Núcleo dorsal da rafe |

| | |
|-------|---|
| NE | Não estressado |
| NEOC | Neocortex |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PSI | Psilocina |
| PSY | Psilocibina |
| TAG | Transtorno de ansiedade generalizada |
| TCA | Teste do campo aberto |
| TCAs | Antidepressivos tricíclicos |
| TNF | Teste do nado forçado |
| WT | <i>Wild type</i> |
| ZSHIP | Zona subgranular do hipocampo |
| ZSVVL | Zona subventricular do ventrículo lateral |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 18 |
| 1.1 | TRANSTORNOS DE ANSIEDADE..... | 18 |
| 1.2 | NEUROBIOLOGIA DA ANSIEDADE | 19 |
| 1.3 | NEUROPLASTICIDADE..... | 22 |
| 1.4 | SUBSTÂNCIAS PSICODÉLICAS..... | 24 |
| 1.4.1 | Substâncias psicodélicas clássicas | 24 |
| 1.4.2 | MDMA | 28 |
| 1.5 | TESTES COMPORTAMENTAIS | 31 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 43 |
| 2.1 | OBJETIVO GERAL..... | 43 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 43 |
| 3 | MATERIAL E MÉTODO | 43 |
| 3.1 | LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO | 43 |
| 3.1.1 | Triagem e seleção..... | 45 |
| 3.1.2 | Organização dos artigos..... | 47 |
| 4 | RESULTADOS | 48 |
| 4.1 | LSD..... | 49 |
| 4.2 | DOI..... | 50 |
| 4.3 | MDMA | 50 |
| 4.4 | AYA/DMT..... | 52 |
| 4.5 | PSILOCIBINA/PSILOCINA | 53 |
| 5 | DISCUSSÃO..... | 61 |
| 5.1 | EFEITOS DOS PSICODÉLICOS NA NEUROPLASTICIDADE..... | 61 |
| 5.2 | EFEITOS DOS PSICODÉLICOS NO COMPORTAMENTO..... | 67 |
| 6 | CONCLUSÃO..... | 81 |
| | REFERÊNCIAS..... | 81 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) reconhece 10 tipos de transtorno de ansiedade, e aponta as causas como sendo a soma da interação de fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais. Dentro disso, enquadram-se experiências individuais traumáticas que podem ser mais ou menos relevantes de acordo com a predisposição genética do indivíduo (Craske; Stein, 2016).

Transtornos de ansiedade são diagnosticados por meio de uma avaliação clínica abrangente que envolve histórico médico e psicológico detalhado, podendo envolver exames físicos para um diagnóstico diferencial (“*Generalized Anxiety Disorder | Annals of Internal Medicine*”, 2019). Os profissionais de saúde usam critérios do DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição) ou CID-10 (Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão) para avaliar os sintomas, muitas vezes empregando questionários, como o GAD-7 (*General Anxiety Disorder-7*), usado para avaliar a gravidade dos sintomas do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) que avalia a severidade dos sintomas de ansiedade para determinar a intensidade do transtorno. Por exemplo, para o diagnóstico de TAG no DSM-5, é necessário que haja ansiedade e preocupação excessivas ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses, junto com outros sintomas relacionados (inquietação, fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular, distúrbios do sono). Além disso, os exames físicos e laboratoriais ajudam a descartar outras condições médicas, enquanto o diagnóstico diferencial garante que outras causas potenciais sejam consideradas.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os transtornos de ansiedade e estresse estão entre os mais frequentes na população mundial, com prevalência menor apenas se comparados aos transtornos depressivos. Em 2019, foi estimado que aproximadamente 300 milhões de pessoas sofrem de algum tipo de transtorno de ansiedade. A incidência de casos aumentou 26% em 2020, devido à pandemia da COVID-19, de acordo com o levantamento realizado pela OMS em 2023.

Os transtornos de ansiedade e estresse se manifestam através de medos e preocupações em excesso que perturbam o funcionamento do indivíduo, afetando o seu cotidiano. Dessa forma, os indivíduos acometidos por estes transtornos podem tornar-se mais retraídos e isolados, o que pode levar ao surgimento de outros transtornos psiquiátricos, como a depressão

(Owczarek *et al.*, 2022). A ansiedade envolve sentimentos de apreensão e desconforto, muitas vezes em relação às incertezas futuras, enquanto o estresse é a resposta do corpo a estímulos (intrínsecos e extrínsecos) que causam um desequilíbrio homeostático (Chrousos, 2009), como cenários de frustração ou nervosismo.

Não existe um consenso sobre a definição de medo, mas ele pode ser definido como uma emoção que surge em resposta a ameaças imediatas, desencadeando comportamentos adaptativos frente a essas ameaças, como a resposta de luta ou fuga (Adolphs, 2013). Nos transtornos de ansiedade, os indivíduos experimentam medos e preocupações excessivos que prejudicam sua capacidade de viver suas rotinas diárias normalmente. Os efeitos fisiológicos da ansiedade e do estresse, se prolongados, podem contribuir ou piorar condições específicas de saúde física, como doenças cardiovasculares, hipertensão (Celano *et al.*, 2016), síndrome do intestino irritável (Banerjee *et al.*, 2017) e fibromialgia (Bernik; Sampaio; Gandarela, 2013; Galvez-Sánchez; Duschek; Del Paso, 2019).

Indivíduos que sofrem de transtornos de ansiedade e estresse apresentam sensação diminuída de prazer em realizar atividades que previamente consideravam prazerosas (chamado de anedonia), diminuindo a qualidade de vida e o bem-estar geral (Wilmer; Anderson; Reynolds, 2021; Sekhon; Gupta, 2023). Dessa forma, o desenvolvimento de tratamentos efetivos para transtornos de ansiedade e estresse além da busca por novas abordagens para o tratamento dessas condições é essencial e um campo de estudo que tem ganhado ainda mais atenção nos últimos anos.

1.2 NEUROBIOLOGIA DA ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade envolvem interações complexas entre várias estruturas encefálicas e sistemas de neurotransmissores. Como a ansiedade se trata de uma emoção, as principais estruturas encefálicas envolvidas nos transtornos de ansiedade pertencem ao sistema límbico, como a amígdala, hipocampo e hipotálamo, além de outras estruturas, vias e sistemas que se comunicam intimamente com esse sistema, como o córtex pré-frontal e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (Davis, 1992; Martin *et al.*, 2009).

A amígdala, por exemplo, é fundamental para o processamento de emoções, incluindo medo e ansiedade, e tem sua atividade desregulada em indivíduos que sofrem com esses transtornos (Charney, 2003; Šimić *et al.*, 2021). O córtex pré-frontal regula as emoções e a tomada de decisões, e interage com a amígdala para modular as respostas às emoções (Charney, 2003; SHIN; Liberzon, 2009). O hipocampo por sua vez, também atua na formação da memória

e processamento de informações contextuais, e alterações em sua função podem contribuir para respostas persistentes de medo e sintomas de ansiedade. O hipotálamo regula a resposta do corpo ao estresse por meio da liberação de hormônios, como o cortisol, através do eixo HHA (Martin *et al.*, 2009; Shin; Liberzon, 2009). A desregulação do eixo HHA é frequentemente observada em pessoas acometidas por transtornos de ansiedade, levando a intensificação das respostas ao estresse (Herman *et al.*, 2003; Graeff, 2007). Essas regiões encefálicas são interconectadas e interagem entre si, determinando como as emoções e memórias são experimentadas e expressas.

Além das regiões encefálicas envolvidas, vários sistemas de neurotransmissão estão desregulados em transtornos de ansiedade (Charney, 2003). A teoria monoaminérgica consiste no desequilíbrio dos neurotransmissores serotonina, dopamina e norepinefrina no encéfalo (Gordon; Hen, 2004), que são fundamentais na manutenção da saúde mental. O desequilíbrio destes sistemas de neurotransmissão leva à sintomas de ansiedade, estresse e/ou depressão (Lin *et al.*, 2023).

Essa teoria é sustentada pela eficácia de certos fármacos, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), que atuam inibindo a recaptção de serotonina, resultando no aumento dos níveis desta monoamina nas fendas sinápticas no encéfalo (Martin *et al.*, 2009). Estes fármacos são capazes de reduzir os sintomas de ansiedade em muitos indivíduos, reforçando ainda mais a conexão entre desequilíbrios de neurotransmissores e transtornos psicológicos (Hirschfeld, 2000; Zohar; Westenberg, 2000). Dessa forma, a abordagem clássica para o tratamento desses transtornos ocorre através de psicoterapia e farmacoterapia, geralmente realizados em conjunto (Mitte, 2005; Singewald *et al.*, 2023). Os antidepressivos utilizados são por exemplo os da classe dos ISRS, inibidores seletivos de recaptção de serotonina e norepinefrina (ISRSN) (Hirschfeld, 2000), antidepressivos tricíclicos (TCAs) (Zohar; Westenberg, 2000) e inibidores de monoamina oxidase (IMAOs) (Garakani *et al.*, 2020; Vetulani; Nalepa, 2000), enquanto as terapias mais comuns são a terapia de exposição (TE) (Krzikalla *et al.*, 2023) e terapia cognitivo-comportamental (TCC) (Kaczurkin; FOA, 2015).

Apesar de serem utilizados no tratamento de transtornos psiquiátricos, a eficácia desses medicamentos tem sido questionada nos últimos anos. Por exemplo, recentemente uma revisão sistemática não encontrou evidências que relacionam os níveis de serotonina e transtornos depressivos (Moncrieff *et al.*, 2022). Além disso, a farmacoterapia apresenta algumas limitações, como uma gama de efeitos adversos (Blackwell, 1981a; Blackwell, 1981b; Braund *et al.*, 2021), tais como disfunção sexual, sonolência (Lane; Baldwin; Preskorn, 1995), ganho

de peso (Berken; Weinstein; Stern, 1984), síndrome de descontinuação (Baldwin *et al.*, 2005) e resistência ao tratamento (Vahid-Ansari *et al.*, 2019).

Um fenômeno bem característico do tratamento com antidepressivos é a latência que existe entre o início do tratamento e a melhora dos sintomas. Para a maioria dos antidepressivos, o período de latência é de aproximadamente de 4 a 8 semanas (Posternak; Zimmerman, 2005; Machado-Vieira *et al.*, 2010). Durante esse período, os indivíduos podem não notar mudanças em seu humor ou sintomas, o que pode levar a piora do quadro ou até mesmo o abandono do tratamento. Além disso, é importante considerar que os antidepressivos estão disponíveis em diversas classes e subtipos, cada classe de antidepressivo possuindo mecanismos de ação distintos no encéfalo, o que pode resultar em perfis de efeitos adversos variados (Vetulani; Nalepa, 2000; Garakani *et al.*, 2020; Braund *et al.*, 2021).

Para alguns pacientes, o tratamento com antidepressivos tradicionais e/ou benzodiazepínicos pode não ser eficaz, levando a quadros de depressão e/ou ansiedade resistente ao tratamento. Por exemplo, pacientes que sofrem de transtornos resistentes não respondem adequadamente ao tratamento com diferentes antidepressivos administrados em dose e duração adequadas (Fava, 2003; Malhi; Mann, 2018). A resistência pode dificultar o manejo desses transtornos, muitas vezes exigindo estratégias alternativas, como a psicoterapia e utilização de novas moléculas com perfil terapêutico mais próximo do ideal (Malhi; Mann, 2018). Como resultado, a resposta individual a esses medicamentos pode variar significativamente, levando algumas pessoas a experimentarem diferentes medicamentos ou ajustes de dose para encontrar a alternativa mais adequada às suas características individuais (Braund *et al.*, 2021; Baldwin *et al.*, 2005). As limitações que a farmacoterapia convencional apresenta destacam a necessidade de novas abordagens, como a terapia assistida por psicodélicos.

No âmbito de psicoterapia, a TCC tem se mostrado a mais utilizada e eficaz no tratamento da ansiedade (Appelbaum *et al.*, 2023; Månsson *et al.*, 2016). A TCC é uma terapia que parte de princípios como o ensino de técnicas de manejo da ansiedade, identificação de gatilhos e mudança de hábitos, culminando em uma reestruturação cognitiva. Dessa forma, a abordagem da TCC parece funcionar através da neuromodulação dos sistemas envolvidos nas respostas aversivas e estresse (Davidson; McEwen, 2012; Appelbaum *et al.*, 2023), influenciando a neuroplasticidade ao modificar a atividade neural em regiões encefálicas relacionadas a transtornos de ansiedade (Davidson; McEwen, 2012; Månsson *et al.*, 2016).

1.3 NEUROPLASTICIDADE

A neuroplasticidade se refere à capacidade dos neurônios de passarem por mudanças estruturais e funcionais em resposta a diversos fatores e estímulos, tanto intrínsecos quanto extrínsecos, como experiências individuais, traumáticas ou não, aprendizado, formação de memórias, etc (Puderbaugh; Emmady, 2023). Existem dois tipos principais de neuroplasticidade: funcional e estrutural. A neuroplasticidade estrutural envolve a remodelação dos neurônios individuais, a criação de novos neurônios, mudanças no número, forma, força e conectividade das sinapses, bem como dendritogênese e espinogênese (Marzola et al., 2023). A plasticidade funcional, por sua vez, refere-se à capacidade do encéfalo de alterar e adaptar as propriedades funcionais dos neurônios em resposta a vários estímulos, aprendizagem, experiências, lesões ou mudanças no desenvolvimento (Grafman, 2000; Marzola et al., 2023). Um aspecto principal da plasticidade funcional está relacionado às sinapses, onde a criação, fortalecimento e enfraquecimento de sinapses existentes, denominadas sinaptogênese, potencialização de longo prazo e depressão de longo prazo, respectivamente, mudam em resposta às experiências individuais (Marzola et al., 2023).

Dessa forma, a neuroplasticidade está intimamente relacionada à transtornos psiquiátricos, como transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtornos depressivos, de ansiedade e estresse, uma vez que essas condições são decorrentes de experiências individuais e subjetivas ao longo da vida, além de uma predisposição genética de cada pessoa. Em condições como o TEPT, transtornos de ansiedade e depressão, a neuroplasticidade pode contribuir para a manutenção de circuitos neurais disfuncionais que reforçam comportamentos e pensamentos negativos (Månsson *et al.*, 2016; Muttoni; Ardissino; John, 2019). Além disso, as bases da TCC também se baseiam em aspectos da neuroplasticidade (Månsson *et al.*, 2016).

É importante destacar que neuroplasticidade não necessariamente será algo benéfico, pois ela pode reforçar e fortalecer comportamentos e padrões prejudiciais. Por exemplo, a adicção é um exemplo claro de onde a neuroplasticidade pode ter efeitos prejudiciais. O envolvimento repetido em comportamentos e hábitos que levam a dependência resulta no fortalecimento dos circuitos neurais associados ao sistema de recompensa, tornando cada vez mais difícil para os indivíduos alterarem os padrões de comportamento que reforçam esses hábitos (Kelz; Nestler, 2000; Ruffle, 2014). Da mesma forma, comportamentos relacionados à depressão e ansiedade podem ser exacerbados por alterações neuroplásticas, onde pensamentos negativos repetitivos e comportamentos compulsivos ficam enraizados em engramas do encéfalo. Portanto, embora a neuroplasticidade seja fundamental para a aprendizagem e a

adaptação, ela também tem o potencial de consolidar e reforçar comportamentos e condições prejudiciais, destacando a complexidade do seu impacto na saúde mental e no comportamento.

Existem diversos marcadores e proteínas relacionadas à neuroplasticidade, como BDNF, c-Fos e Arc. O Arc é um *early gene* (genes que são rapidamente ativados em resposta a diferentes estímulos) crucial para a plasticidade sináptica e a consolidação da memória. O mRNA do Arc é rapidamente direcionado para sinapses ativadas após episódios comportamentais ou potenciação de longo prazo, sendo expresso nas regiões encefálicas envolvidas no aprendizado e na memória, como o hipocampo e o córtex (Bramham *et al.*, 2008). Sua expressão é induzida por várias formas de atividade sináptica, atuando tanto em sinapses excitatórias quanto inibitória (Moga *et al.*, 2004; (Bramham *et al.*, 2008). Um dos mecanismos através dos quais o Arc atua é no tráfego de receptores AMPA da membrana pós-sináptica, mais especificamente na endocitose desses receptores (daSilva *et al.*, 2016; Wall; Corrêa, 2018), contribuindo para o refinamento das conexões sinápticas e a consolidação das memórias. (Minatohara; Akiyoshi; Okuno, 2016). Outra proteína relacionada a neuroplasticidade é o c-Fos, que também é um *early gene*. O c-Fos desempenha um papel crucial na plasticidade sináptica, estando associado à potenciação de longo prazo e depressão de longo prazo, que são os principais mecanismos subjacentes à plasticidade sináptica (Minatohara; Akiyoshi; Okuno, 2016).

O fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) desempenha um papel fundamental na plasticidade neuronal, na aprendizagem e na memória, afetando de maneira significativa o desenvolvimento neuronal e a plasticidade (Karpova, 2014). O BDNF facilita a plasticidade sináptica ao promover a síntese local de proteínas em sinapses ativas (Waterhouse; Xu, 2009). Além disso, pode interagir com glicocorticoides e outros fatores para facilitar mudanças morfológicas e moleculares nos neurônios, afetando a densidade dos espinhos dendríticos, dendritogênese, estabilização e maturação das sinapses existentes, e a expressão de outros genes relacionados a maturação e manutenção de neurônios (Gray; Milner; McEwen, 2013).

Dessa forma, esses genes podem ser utilizados para identificar a ativação de neurônios em resposta a certos estímulos, auxiliando a mapear a atividade de diferentes regiões encefálicas e entender quais circuitos neuronais estão envolvidos em comportamentos, transtornos psiquiátricos ou outras respostas específicas (Dragunow; Faull, 1989; Bramham *et al.*, 2008; Haile *et al.*, 2013; Pisani *et al.*, 2023).

1.4 SUBSTÂNCIAS PSICODÉLICAS

Os psicodélicos são substâncias capazes de causar alterações na percepção, humor e a cognição, induzindo estados de consciência modificados (Nichols, 2016). Essas substâncias são categorizadas em três classes principais, de acordo com sua estrutura química: fenetilaminas (como a MDMA), triptaminas (como a psilocibina, DMT) e lisergamidas (como o LSD) (Walker *et al.*, 2023;). Esses compostos possuem uma estrutura química bastante semelhante a serotonina, e exercem seus efeitos principalmente através da interação com o receptor 5-HT_{2A} no encéfalo (Nichols, 2016). No entanto, as diversas experiências subjetivas associadas a estas substâncias também podem ser influenciadas pelas suas afinidades de ligação a outros sistemas neurotransmissores, como receptores de dopamina e glutamato, (Zamberlan *et al.*, 2018).

1.4.1 Substâncias psicodélicas clássicas

O LSD é um psicodélico que foi sintetizado pela primeira vez em 1938. Mais tarde, foi descoberto que ela tinha profundas propriedades psicoativas, levando ao seu uso generalizado na pesquisa psiquiátrica na década de 1960. Quimicamente, o LSD é um derivado do ácido lisérgico com uma estrutura que lhe permite atravessar a barreira hematoencefálica. Biologicamente, o LSD interage principalmente com receptores de serotonina, inclusive o receptor 5-HT_{2A}, levando a percepção alterada, alterações de humor e alucinações. Em roedores, administração de LSD desencadeia efeitos neuroplásticos, que podem levar a alterações no comportamento quando os animais são submetidos a testes como o labirinto em cruz elevado (LCE) (Ly *et al.*, 2020; Gregorio *et al.*, 2022; Calder; Hasler, 2023). Acredita-se que as mudanças desencadeadas pela neuroplasticidade estejam por trás do potencial terapêutico do LSD para vários transtornos de saúde mental.

DOI é uma droga psicodélica pertencente à classe das fenetilaminas, sintetizada pela primeira vez na década de 1980 como parte da pesquisa sobre o sistema serotoninérgico e seu papel nos efeitos alucinógenos. Estruturalmente, o DOI é derivado da anfetamina, e possui uma seletividade para receptores de serotonina. O DOI atua como um agonista parcial no receptor 5-HT_{2A}, levando a percepção alterada, alterações de humor e alucinações visuais. Em termos biológicos, a interação do DOI com receptores de serotonina influencia as vias de sinalização de neurotransmissores, particularmente em regiões do encéfalo associadas à percepção sensorial e regulação do humor. Estudos em roedores sugerem que o DOI, como outros psicodélicos, pode ter efeitos sobre a neuroplasticidade, promovendo novas conexões entre

neurônios e potencialmente impactando o comportamento e a cognição (LY *et al.*, 2018; Peđzich *et al.*, 2022; Šabanović *et al.*, 2024).

Psilocina e psilocibina são compostos psicodélicos encontrados naturalmente em certos cogumelos, mais notavelmente em espécies do gênero *Psilocybe*. A psilocibina é um pró-fármaco que é convertido em psilocina, sua forma ativa, no fígado, através da desfosforilação após sua ingestão (Horita; Weber, 1961; Horita; Weber, 1962). A psilocina e a psilocibina são triptaminas relacionadas à serotonina, com uma estrutura química que permite ligar-se primariamente aos receptores serotoninérgicos, com maior afinidade pelo receptor 5-HT_{2A}. Pesquisas em roedores indicam que esses compostos afetam a sinalização de neurotransmissores, causando mudanças comportamentais e neuroplásticas, o que pode estar relacionado com seu suposto efeito terapêutico. Esse efeito sobre a neuroplasticidade e comportamento tem incentivado estudos sobre seu potencial terapêutico em diversos transtornos psiquiátricos (Shao *et al.*, 2021; Calder; Hasler, 2023; Grieco *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2024).

A ayahuasca, uma bebida usada tradicionalmente por culturas indígenas na floresta amazônica, contém em seu preparo a substância psicodélica DMT, derivada da planta *Psychotria viridis*, como seu principal ingrediente psicoativo, além das β -carbolinas harmalina, harmalina e tetrahydroharmalina, derivadas da planta *Banisteriopsis caapi* (Werle *et al.*, 2024). Historicamente, a AYA tem sido empregada para fins espirituais e curativos, reverenciada por sua capacidade de induzir estados alterados de consciência e percepção sensorial. A DMT é um derivado de triptamina estruturalmente semelhante a serotonina, portanto agonista de receptores de serotonina no encéfalo, incluindo o receptor 5-HT_{2A}, enquanto as β atuam como inibidores da MAO (Mckenna; Towers; Abbott, 1984), impedindo a metabolização de DMT no sistema digestivo, e aumentando ainda mais os níveis de monoaminas. Pesquisas em roedores sugerem que a DMT pode ter efeitos sobre a neuroplasticidade e alterações em conexões sinápticas, o que pode estar relacionado com mudanças comportamentais que alguns indivíduos apresentam quando são submetidos a testes comportamentais como teste de campo aberto (TCA) ou LCE (Cameron *et al.*, 2018). Esses efeitos neuroplásticos e comportamentais despertaram o interesse em explorar a DMT e AYA para aplicações terapêuticas, juntamente com as demais substâncias psicodélicas que possuem mecanismos de ação e efeitos semelhantes (Cato; Mason; Kim, 2021).

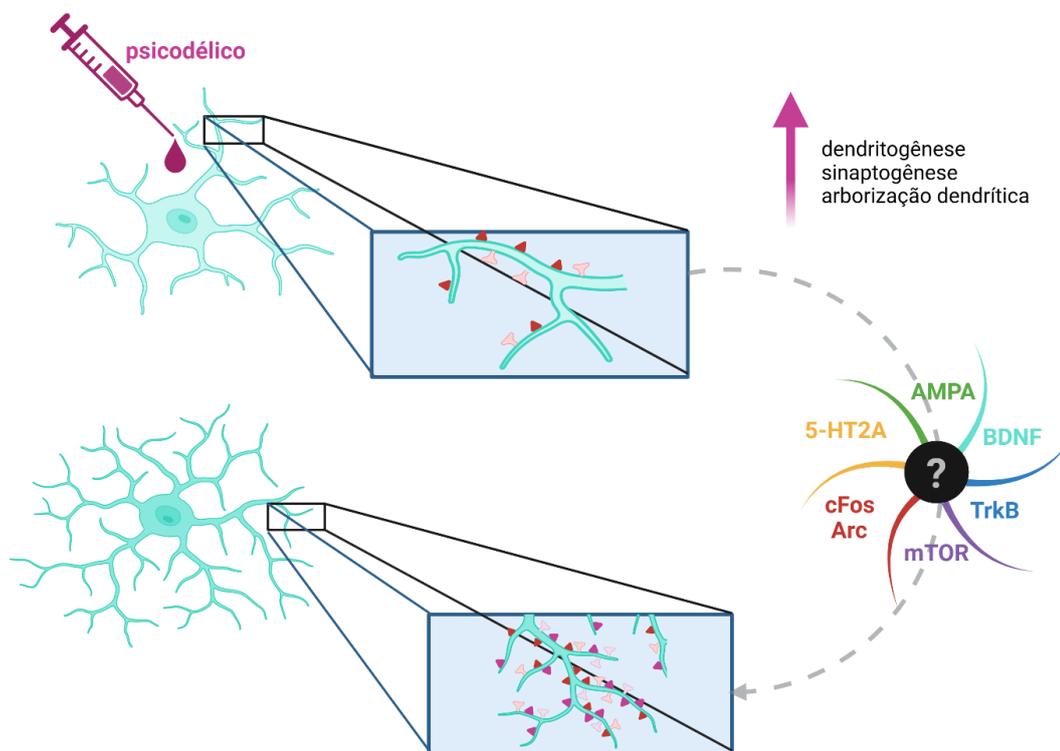
As substâncias psicodélicas podem induzir alterações neuroplásticas significativas e duradouras com rápido início de ação em áreas como córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala (Zhang; Stackman, 2015; Calder; Hasler, 2023). Acredita-se que as alterações neuroplásticas

nessas áreas encefálicas estejam relacionadas ao potencial terapêutico que os psicodélicos exibem (Grieco *et al.*, 2022). As evidências sugerem que a neuroplasticidade induzida por psicodélicos ocorre através da ativação de receptores 5-HT_{2A}. Este receptor é um subtipo de receptor de serotonina encontrado em diversos locais do encéfalo e do corpo. A ativação desse receptor resulta em variados efeitos fisiológicos e comportamentais, como modulação de humor, cognição, memória e aprendizado (Zhang; Stackman, 2015) e inflamação (Yu *et al.*, 2008). Além disso, é através desse receptor que ocorrem os efeitos alucinógenos dos psicodélicos (López-Giménez; González-Maeso, 2017), uma vez que o tratamento com um antagonista, como cetanserina, inibe a ocorrência desses efeitos subjetivos (Preller *et al.*, 2017).

O receptor 5-HT_{2A} é um receptor acoplado a proteína G, mais especificamente a G_q. Dessa forma, a ativação do receptor ativa a fosfolipase C (PLC) através das proteínas G_q, levando ao acúmulo de trifosfato de inositol (IP₃), diacilglicerol (DAG) e à ativação da proteína quinase C (PKC). Esta cascata resulta em alterações nas concentrações intracelulares de cálcio, o que tem influência na liberação de neurotransmissores, como serotonina, dopamina, noradrenalina, glutamato etc., na fenda sináptica (Raote; Bhattacharya; Panicker, 2019). Dessa forma, a cascata desencadeada pela ativação desse receptor pode estar envolvida na regulação da expressão de genes e proteínas importantes para a formação de novas sinapses, ramificação dendrítica, neurogênese e sobrevivência neuronal (Ly *et al.*, 2018; Kwan *et al.*, 2022).

Sabendo que a ativação do receptor 5-HT_{2A} é necessária para desencadear os efeitos dos psicodélicos sobre a plasticidade neuronal, é esperado que ela ocorra principalmente nas regiões do encéfalo com maior expressão desse receptor (Calder; Hasler, 2023), como córtex, córtex entorrinal, hipotálamo, hipocampo, amígdala e tronco encefálico (Beliveau *et al.*, 2016; Raote; Bhattacharya; Panicker, 2019).

Figura 1. A administração de psicodélicos promove neuroplasticidade.



Fonte: Adaptado de Olson, 2022

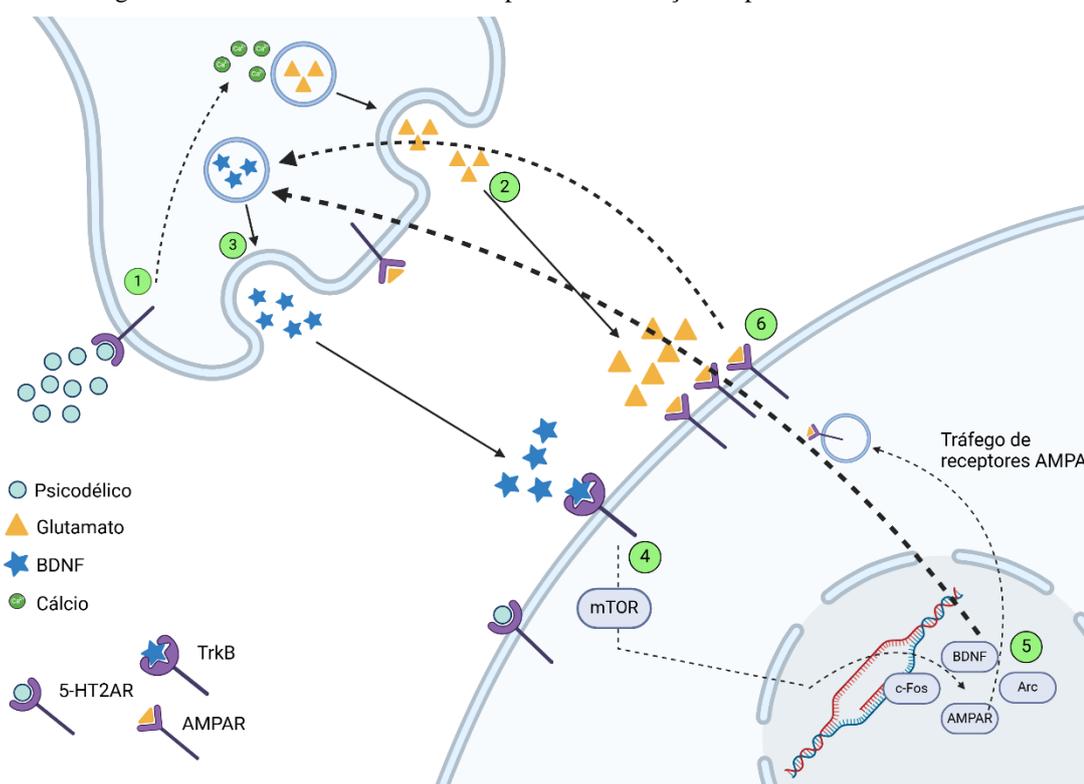
Legenda: A administração de psicodélicos é capaz de promover dendritogênese, sinaptogênese e aumentar a arborização dendrítica. Acredita-se que esses efeitos ocorram através de diversos mecanismos desencadeados pela ativação de receptores 5-HT2A.

Conforme ilustrado nas Figura 1 e Figura 2, a administração de psicodélicos promove neuroplasticidade de diversas maneiras, como sinaptogênese e ramificação dendrítica. Uma característica importante é que os psicodélicos estimulam a liberação do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF). O BDNF é uma proteína que promove crescimento e sobrevivência neuronal. Sabe-se que a ativação do receptor TrkB pelo BDNF gera processos neuroplásticos (Ly *et al.*, 2018; Olson, 2022). A via da mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos) também está implicada nos efeitos neuroplásticos dos psicodélicos. A ativação do receptor TrkB pelo BDNF leva à ativação da via mTOR, o que contribui ainda mais para a indução da plasticidade sináptica e crescimento dendrítico (Ly *et al.*, 2018; Olson, 2022). O aumento da expressão de proteínas relacionadas a efeitos de plasticidade neuronal, como c-Fos e Arc, são observados após a administração de algumas substâncias psicodélicas.

Vários estudos já demonstraram que o bloqueio ou inativação de receptores 5-HT2A impede a ativação das vias descritas acima (Banks *et al.*, 2021; Cato; Mason; Kim, 2021; Calder; Hasler, 2023; Olson, 2022), consequentemente impedindo que os psicodélicos induzam

mudanças comportamentais e neuroplásticas (LY *et al.*, 2018; Shao *et al.*, 2021; Calder; Hasler, 2023; Ly *et al.*, 2018; Vargas *et al.*, 2023; Werle *et al.*, 2024), evidenciando a importância desse receptor para os efeitos dos psicodélicos.

Figura 2. Mecanismos desencadeados pela administração de psicodélicos clássicos.



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: 1: A substância psicodélica interage com receptores 5-HT2A, desencadeando um aumento nos níveis intracelulares de cálcio. 2: O aumento de cálcio aumenta a liberação de glutamato, que interage com receptores AMPA nos neurônios pré e pós-sináptico. 3: Isso causa a liberação de BDNF, que interage com seu receptor TrkB no neurônio pós-sináptico. 4: Essa interação é responsável pela ativação da via da mTOR e pelo tráfego de receptores AMPA para a membrana pós-sináptica. 5: A via da mTOR atua regulando a transcrição de genes relacionados a plasticidade sináptica, como c-Fos, Arc e o próprio BDNF. 6: O aumento da densidade de receptores AMPA na membrana cria um feedback positivo entre a secreção de BDNF, a expressão dos genes mencionados e o aumento da densidade desses receptores.

1.4.2 MDMA

A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é uma droga sintética que provoca alterações no humor, aumento de energia, prazer e alteração na percepção sensorial. Pesquisas sobre seu potencial terapêutico tem ganhado bastante atenção nos últimos anos, com estudos

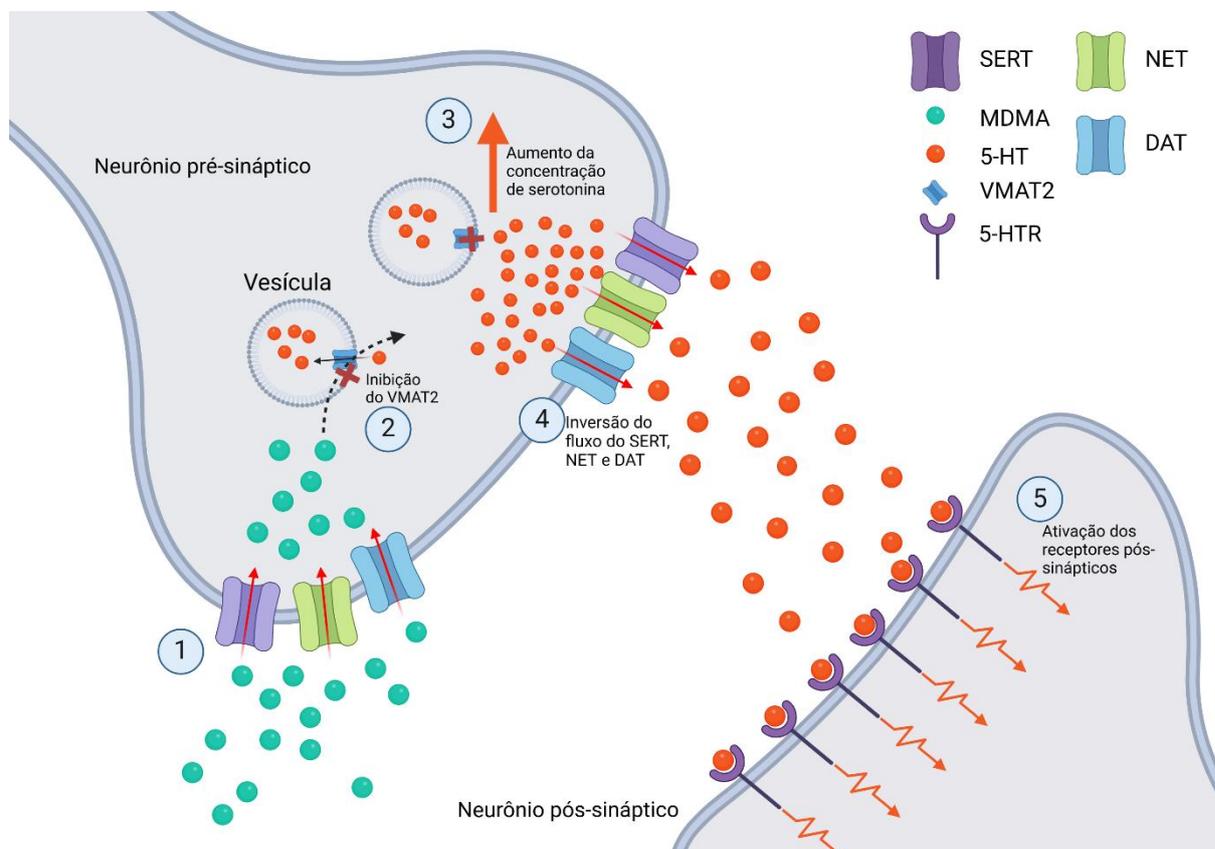
explorando sua eficácia no tratamento de TEPT e outros transtornos psiquiátricos (Meyer, 2013).

A MDMA não é considerada um psicodélico clássico. Ela exerce seus efeitos de maneira diferente dos demais psicodélicos, que são majoritariamente agonistas de receptores 5-HT_{2A}. A MDMA por sua vez, age aumentando a atividade dos neurotransmissores monoaminérgicos: serotonina, dopamina e noradrenalina. A MDMA entra nos neurônios monoaminérgicos através de seus respectivos transportadores, SERT, DAT e NET. Dentro do neurônio, ele causa a liberação de monoaminas armazenadas em vesículas na fenda sináptica, através da inversão do fluxo do SERT, DAT e NET, o que causa uma constante liberação das monoaminas, mesmo sem nenhum sinal recebido. Com o fluxo dos transportadores invertido, o MDMA acaba inibindo a recaptção de serotonina e outras monoaminas de volta ao neurônio pré-sináptico, prolongando sua ação na fenda sináptica (Meyer, 2013), levando aos efeitos da MDMA.

A MDMA também é conhecida por induzir efeitos neurotóxicos, particularmente através sistema serotoninérgico (Sarkar; Schmued, 2010; (Mustafa; Mohamad, 2019). A liberação excessiva de serotonina seguida de sua diminuição pode causar danos a longo prazo nos neurônios serotoninérgicos, como apoptose (Soleimani Asl *et al.*, 2013; LI *et al.*, 2014), diminuição no número de neurônios serotoninérgicos (Kalant, 2001) e degeneração de axônios e sinapses, além de déficits na neurotransmissão serotoninérgica (Huether; Zhou; Rüther, 1997; Costa; Gołembiowska, 2022). Esses efeitos podem estar associados a déficits cognitivos, distúrbios de humor e alterações de comportamento observados a longo prazo. O uso crônico de MDMA também pode levar a tolerância, uma vez que ocorre a dessensibilização de receptores 5-HT₂ quando expostos a serotonina de maneira continua (Parrott, 2005).

Em uma reunião do comitê consultivo da *Food and Drug Administration* (FDA) em junho de 2024, foi realizada uma votação que resultou na rejeição da aprovação da terapia assistida por MDMA para o tratamento de TEPT. No entanto, a votação do comitê não possui caráter vinculativo. Apesar dessa decisão preliminar, a decisão final da FDA está prevista para ocorrer em agosto de 2024, e espera-se que o órgão aprove o tratamento nessa ocasião (Nuwer, 2024).

Figura 3. Mecanismo de ação da MDMA.



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: 1: A MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) entra no neurônio pré-sináptico através do transportador de serotonina (SERT), dopamina (DAT) e noradrenalina (NET). 2: Uma vez dentro do neurônio, a MDMA inibe a ação do transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2), que é responsável pelo transporte de serotonina (5-HT) e demais monoaminas para dentro das vesículas sinápticas. 3: A inibição do VMAT2 causa um aumento na concentração das monoaminas no citosol do neurônio pré-sináptico. 4: A MDMA inverte o fluxo do SERT, DAT e NET, fazendo com que a serotonina acumulada no citosol seja liberada de volta para a fenda sináptica. 5: A serotonina liberada na fenda sináptica se liga aos receptores de serotonina no neurônio pós-sináptico, desencadeando a ativação de diversas vias de sinalização intracelular.

Alguns estudos clínicos demonstram o potencial terapêutico que essas substâncias oferecem. Por exemplo, a MDMA se mostrou eficaz em reduzir sintomas de TEPT em pacientes resistentes a terapia convencional (Sessa; Higbed; Nutt, 2019), enquanto a psilocibina foi capaz de reduzir sintomas relacionados à ansiedade e depressão (Thomas; Malcolm; Lastra, 2017). Uma revisão sistemática sobre terapia com auxílio de psicodélicos também apresentou resultados promissores (Reiff *et al.*, 2020), especialmente no caso da MDMA e psilocibina, resultando na remissão de sintomas de TEPT (Mithoefer *et al.*, 2010; Mithoefer *et al.*, 2012; Mithoefer *et al.*, 2018), sintomas relacionados à depressão (Carhart-Harris *et al.*, 2016; Ross *et*

al., 2016) e/ou ansiedade (Gasser et al., 2014; Ross *et al.*, 2016), e que essa melhora nos sintomas são duradoras e persistentes. Além disso, conforme a revisão sistemática de Dos Santos e colaboradores, 2018, demais estudos clínicos investigando os efeitos a longo prazo dos psicodélicos demonstram perfis confiáveis de segurança e tolerabilidade, como a ausência de efeitos adversos, a não remissão de sintomas e a não procura de medicamentos tradicionais para o tratamento desses transtornos.

Considerando as características dos psicodélicos e os mecanismos de ação subjacentes, essas substâncias apresentam um potencial terapêutico significativo, destacando-se não apenas pela sua eficácia, mas pelo rápido *onset* de ação, pela durabilidade dos efeitos benéficos e pelo perfil de segurança observado em estudos clínicos. Essas propriedades sugerem que os psicodélicos podem oferecer vantagens em relação às terapias farmacológicas convencionais.

1.5 TESTES COMPORTAMENTAIS

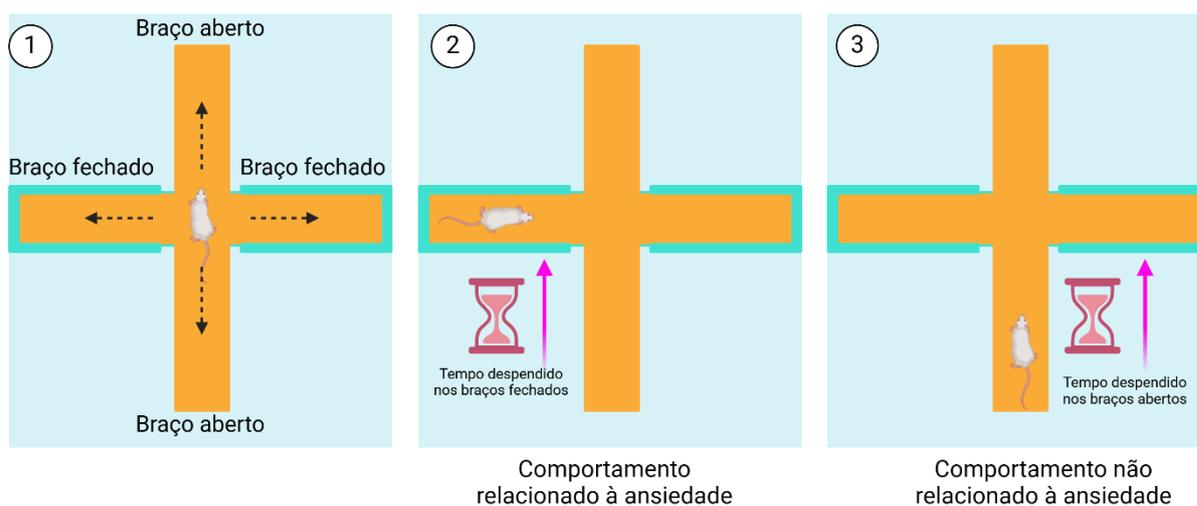
Os testes comportamentais são amplamente utilizados em pesquisas em neurociência e farmacologia para avaliar os efeitos de drogas, manipulações genéticas ou fatores ambientais nas funções cognitivas e motoras de roedores. No entanto, diferentes testes podem apresentar diferentes vantagens e limitações, dependendo do objetivo da pesquisa, do modelo animal e do desenho experimental (Lezak; Missig; Carlezon, 2017). Nesta revisão, três testes comportamentais comumente utilizados em roedores foram empregados/aplicados por alguns dos artigos selecionados: o LCE, teste de campo aberto (TCA) e teste do nado forçado (TNF), além de duas formas de condicionamento aversivo: Condicionamento Aversivo Contextual (CAC) e Condicionamento Aversivo Auditório (CAA). Cada um desses testes explora diferentes aspectos dos comportamentos de defesa em ratos e camundongo (Lezak; Missig; Carlezon, 2017; Ramos *et al.*, 2008).

O LCE consiste em um aparato em forma de cruz com dois braços abertos e dois braços fechados, opostos entre si, elevados do chão. O roedor é colocado no centro do labirinto e permitido explorar livremente por um período. O comportamento do animal é registrado e analisado, sendo as principais medidas o tempo gasto nos braços abertos e fechados e o número de entradas em cada braço (Carobrez; Bertoglio, 2005). No LCE, os comportamentos associados à ansiedade em roedores são inferidos a partir de sua aversão natural a espaços abertos, nos quais o roedor se encontra mais exposto. Roedores mais propensos a apresentar comportamentos associados à ansiedade tendem a passar mais tempo nos braços fechados, enquanto roedores menos propensos a esses comportamentos estão mais dispostos a explorar

os braços abertos (Carobrez; Bertoglio, 2005). Dessa forma, uma maior preferência pelos braços fechados sobre os braços abertos indica um nível mais alto de comportamento semelhante à ansiedade, enquanto uma preferência mais baixa indica um nível mais baixo de comportamento semelhante à ansiedade (Walf; Frye, 2007).

Roedores submetidos ao LCE são sensíveis a várias manipulações farmacológicas e ambientais que afetam seu comportamento, como os psicodélicos, benzodiazepínicos, serotonina, estresse e isolamento social, além de fatores genéticos que podem influenciar o comportamento (Holmes *et al.*, 2003; Carobrez; Bertoglio, 2005). Por exemplo, os ansiolíticos aumentam o tempo que os animais passam em braços abertos, validando o LCE como uma medida de comportamentos semelhantes à ansiedade (Carobrez; Bertoglio, 2005). Dessa forma, o LCE é um teste que pode ser utilizado para estudar potenciais drogas ansiolíticas, bem como para estudar a base genética e neural da ansiedade (Holmes, 2001; (Carobrez; Bertoglio, 2005).

Figura 4. Funcionamento básico do Labirinto em cruz elevado (LCE).



Fonte: Elaborado pelo autor

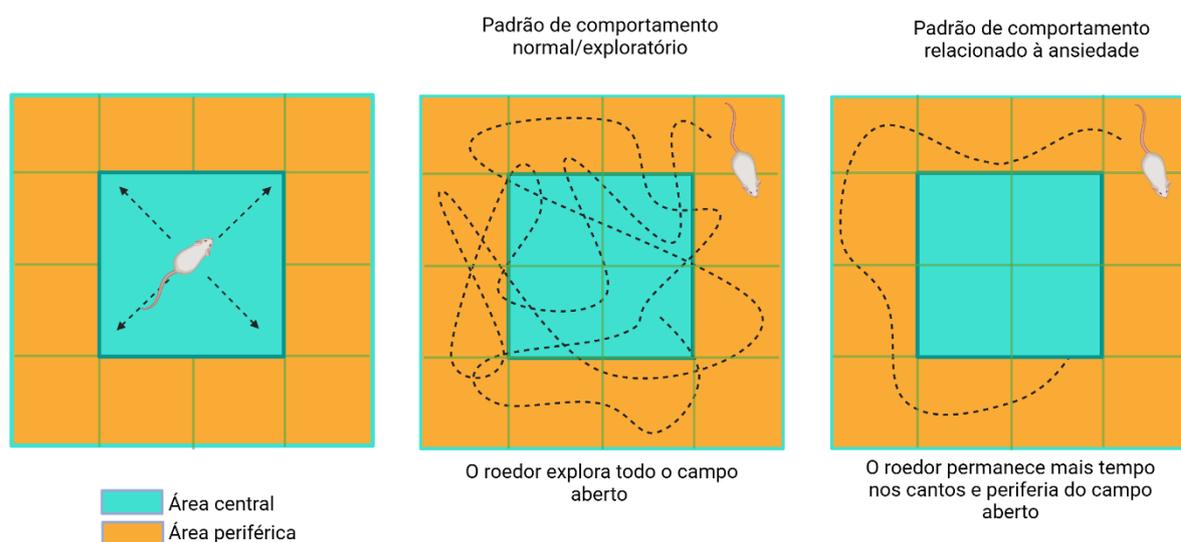
Legenda: Funcionamento básico do Labirinto em cruz elevado (LCE). O roedor é colocado no centro do labirinto, onde é permitido ele explorar os 4 braços. É quantificado o tempo em que ele permanece nos braços fechados ou abertos, além do número de entradas nestes braços.

O TCA é um teste de atividade locomotora e comportamento exploratório em roedores, baseado na tendência natural desses animais em explorar novos ambientes (Walsh; Cummins, 1976). O TCA consiste em uma área na qual o roedor é colocado e permitido explorar ela por um tempo. O comportamento do animal é registrado e analisado, sendo as principais medidas a serem consideradas a distância percorrida, a velocidade, o tempo gasto no centro da área e o

número de entradas em diferentes regiões da área, como o centro, a periferia ou os cantos (Gencturk; Unal, 2024).

No TCA, o aumento da locomoção pode indicar um aumento no comportamento exploratório e na atividade geral do animal, enquanto a tigmotaxia, ou a tendência a permanecer próxima às paredes e cantos, está associada a um aumento de comportamentos relacionados à ansiedade (Kraeuter; Guest; Sarnyai, 2018). Assim como o LCE, o TCA também é sensível a várias manipulações farmacológicas e ambientais que afetam a locomoção e a exploração, como estimulantes, sedativos, estresse (Ennaceur; Delacour, 1988), ou avaliar os efeitos de drogas, manipulações genéticas ou alterações na função motora e coordenação (Gould; Dao; Kovacsics, 2009; Prut; Belzung, 2003).

Figura 5. Funcionamento básico do teste de campo aberto (TCA)



Fonte: Elaborado pelo autor

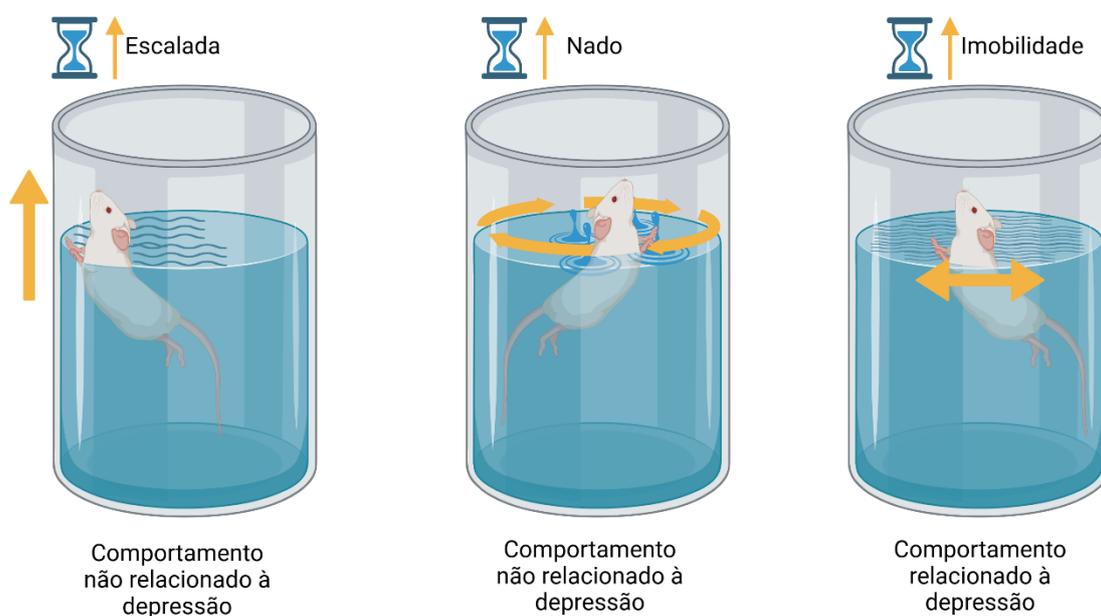
Legenda: Funcionamento básico do Teste de campo aberto (TCA). O roedor é colocado no centro da arena, e é analisado o comportamento do animal, como por exemplo o tempo despendido explorando a área central e a área periférica.

O TNF é um teste que pode ser utilizado para avaliar o desamparo aprendido, que é uma característica do comportamento semelhante à depressão nesses animais (Kraeuter; Guest; Sarnyai, 2018). O TNF consiste em colocar o roedor em um recipiente cheio de água do qual ele não consegue escapar, e forçá-lo a nadar por um período. O comportamento do animal é registrado e analisado, sendo as principais medidas o tempo de imobilidade, definido como a ausência de movimentos a não ser aqueles necessários para respiração, e o tempo que o roedor

permanece nadando e/ou tentando escalar as paredes do recipiente (Porsolt; Le Pichon; Jalfre, 1977).

Inicialmente, roedores submetidos a esse teste apresentam comportamento de natação bastante evidente, mas com o passar do tempo, adotam uma postura imóvel característica, considerada um indicador de desespero comportamental (Porsolt; Le Pichon; Jalfre, 1977). Um nível mais alto de imobilidade indica um nível mais alto de comportamento semelhante ao depressivo, enquanto um nível mais baixo indica um nível mais baixo de comportamento semelhante ao depressivo (Detke; Rickels; Lucki, 1995). Assim como o LCE e o TCA, o TNF é sensível a várias manipulações farmacológicas, ambientais e genéticas que afetam o comportamento animal e comportamento associado à depressão, como psicodélicos, antidepressivos, benzodiazepínicos e estresse (Borsini; Meli, 1988).

Figura 6. Funcionamento básico do teste de nado forçado (TNF)



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: Funcionamento básico do Teste de Nado Forçado. O roedor é colocado no recipiente com água e seu comportamento é analisado, como o tempo despendido tentando escalar as paredes do recipiente, nadando ou permanecendo imóvel.

O medo e a ansiedade desencadeiam um espectro de comportamentos adaptativos ou defensivos que visam ajudar os indivíduos a escaparem do perigo. Assim, para o estudo das

regiões encefálicas associadas à ansiedade, medo e memória, uma abordagem comumente utilizada é o condicionamento aversivo.

O condicionamento aversivo é uma forma de aprendizagem associativa que envolve a formação de uma memória entre um estímulo neutro (como um som, ambiente ou contexto específico) e um evento ou estímulo aversivo (como um choque elétrico). É amplamente utilizado como modelo de aprendizagem e memória em roedores e outros animais (Maren, 2001). Existem diversas variações do condicionamento aversivo, e nessa revisão, alguns artigos selecionados utilizam duas dessas variações: o Condicionamento Aversivo Contextual (CAC) e Condicionamento Aversivo Auditório (CAA).

Para entender o condicionamento aversivo, é necessário entender como ocorre a formação e manutenção de memórias. A aquisição da memória envolve o processo inicial de percepção e processamento das informações sensoriais e do contexto, onde esses estímulos são codificados e processados nas regiões encefálicas correspondentes (Abel; Lattal, 2001)

Após a aquisição, ocorre o processo de consolidação. Este é o período entre a aquisição e a estabilização da memória, onde as memórias de curto prazo podem ser transformadas em memórias de longo prazo. Este processo ocorre através de diversos mecanismos, como a potenciação de longo prazo (Dudai, 2004; Bisaz; Travaglia; Alberini, 2014). Durante o processo de consolidação, a memória existe em um estado lábil, suscetível a mudanças e manipulações. Essas manipulações podem ser tanto intrínsecas, como variações na secreção hormonal, ou extrínsecas, como mudança de contexto ou intervenções farmacológicas (Abel; Lattal, 2001).

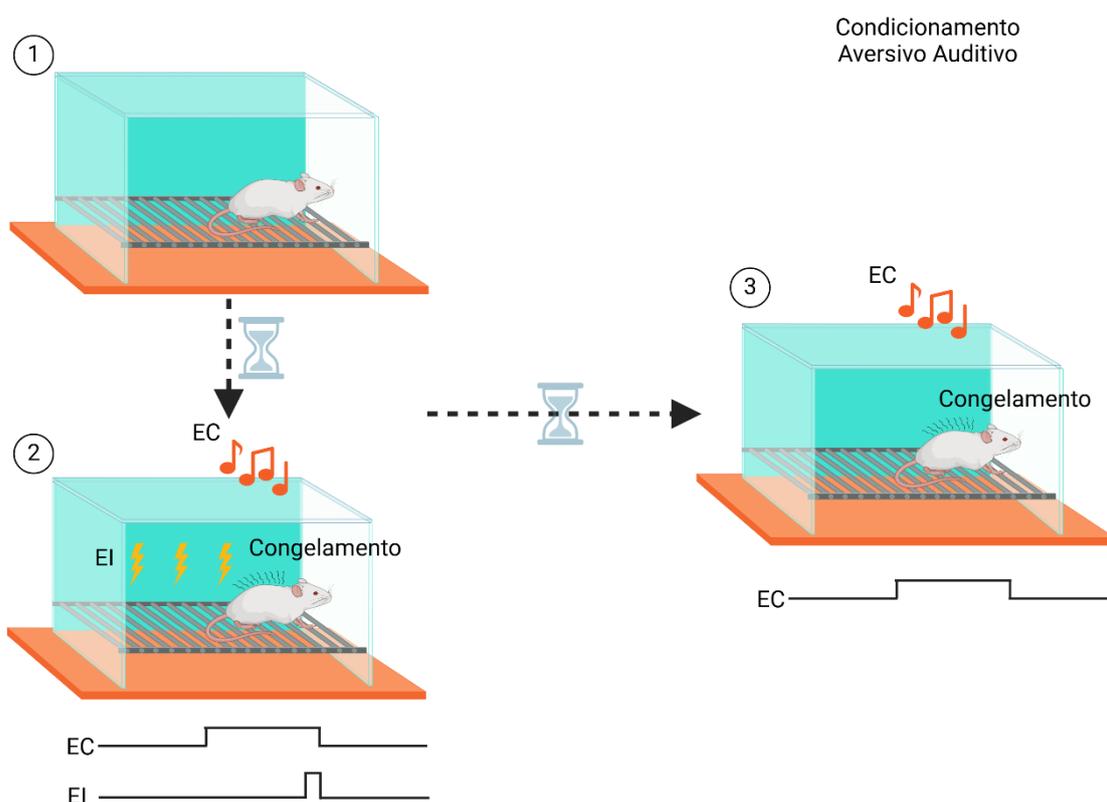
Após a o processo de consolidação, a memória se torna mais estável em relação a interferências e manipulações e pode ser evocada. Quando uma memória é evocada, o contexto ou estímulos específicos desencadeiam a evocação das informações associadas a essa memória, através da ativação de engramas formados durante a consolidação inicial (Abel; Lattal, 2001; Ferrara; Kwapis; Trask, 2023). Durante a evocação, as memórias são reativadas, retornando a um estado suscetível a manipulações (Alberini; Ledoux, 2013; Ferrara; Kwapis; Trask, 2023). Assim, testes de condicionamento aversivo são amplamente utilizados para avaliar a memória em roedores, com foco em suas respostas comportamentais a estímulos condicionados.

O CAC é utilizado para avaliar uma memória aversiva associada a um contexto condicionado, como por exemplo um choque nas patas a um ambiente. A resposta aversiva se manifesta através do comportamento de congelamento do roedor em resposta ao estímulo aversivo ou ao contexto associado ao estímulo. O congelamento é definido como a cessação completa de todos os movimentos voluntários, exceto aqueles necessários para respiração (Fanselow, 1980). Assim é possível determinar a associação entre o ambiente e o evento

aversivo. Quanto maior for o tempo de congelamento, mais intensa é a memória associada ao estímulo aversivo, indicando um condicionamento aversivo bem estabelecido (Curzon; Rustay; Browman, 2016).

No CAA, o animal aprende a associar um estímulo Auditório (como um tom ou ruído) com um estímulo aversivo (como um choque nas patas). Assim como no CAC, o roedor apresenta o comportamento de congelamento quando submetido ao estímulo sonoro que foi associado a uma resposta aversiva. O CAA permite analisar como diferentes estímulos sonoros de diferentes intensidades afetam a resposta comportamental exibida pelo roedor (Monte *et al.*, 2016; Park *et al.*, 2016).

Figura 7. Funcionamento básico de um protocolo de condicionamento aversivo auditório



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: Funcionamento básico de um protocolo de condicionamento aversivo auditório. 1: O animal é colocado na caixa de condicionamento. 2: O estímulo condicionado (EC) sonoro é iniciado, e ao final de sua duração, o animal recebe o estímulo incondicionado (EI) na forma de choque nas patas, o que faz com que ele manifeste uma resposta condicionada na forma de congelamento. 3: Após algumas exposições ao EC+EI, o EC é reproduzido novamente na ausência do EI, e o animal exibe a resposta condicionada.

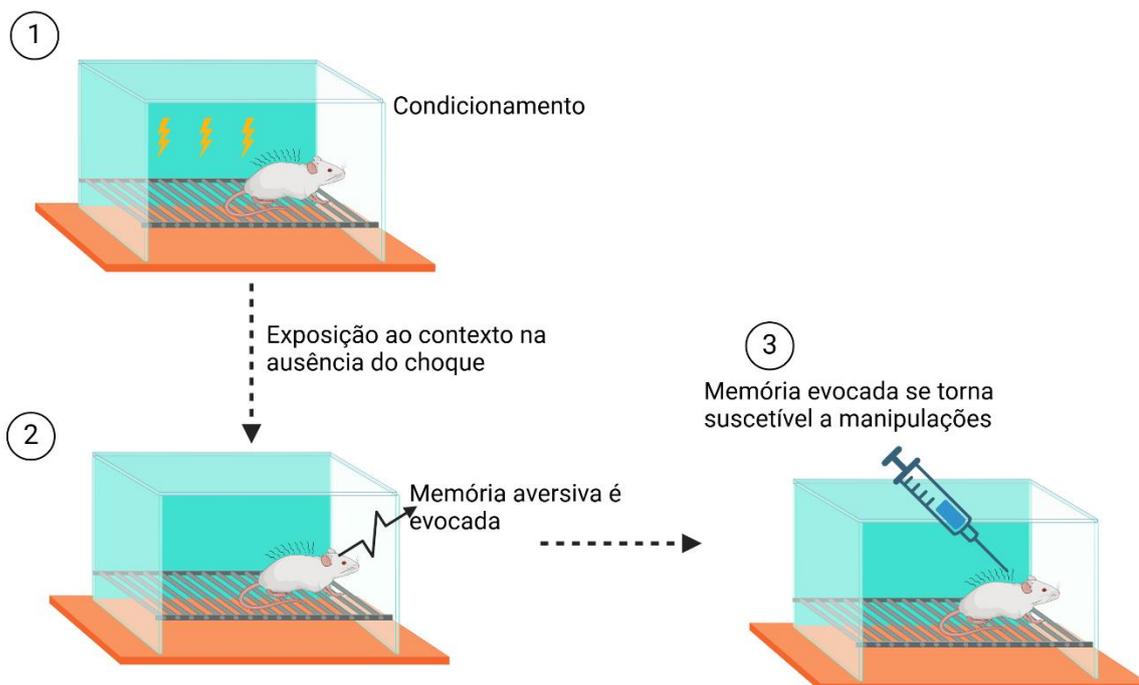
Essas formas de condicionamento estabelecem associações duradouras entre estímulos neutros e aversivos, resultando em respostas aversivas condicionadas. No entanto, a memória aversiva não é permanente e pode ser modificada ou extinguida (Arihara; Fukuyama; Kida, 2023; Ferrara; Kwapis; Trask, 2023). Assim, uma vez estabelecido o condicionamento aversivo, onde a memória aversiva é consolidada, os processos de extinção e reconsolidação se tornam relevantes.

A reconsolidação é o processo em que a memória evocada e torna-se novamente suscetível a alterações e manipulações. No condicionamento aversivo, a reconsolidação pode ser avaliada expondo o roedor brevemente ao EC, sem a presença do estímulo aversivo. Assim, a memória associada ao estímulo aversivo pode sofrer alterações ou intervenções antes de ser consolidada novamente (reconsolidada) (Ferrara; Kwapis; Trask, 2023).

A extinção é um processo pelo qual a resposta aversiva condicionada é reduzida ou eliminada (Bouton; Maren; McNally, 2020). Esse processo envolve um novo aprendizado, onde uma memória inibitória é formada, que compete com a memória aversiva original (Ferrara; Kwapis; Trask, 2023).

Durante o processo de reconsolidação, o roedor (já condicionado) é exposto ao estímulo neutro (som ou contexto) sem a presença do estímulo aversivo. Nesse momento, ocorre a evocação da memória associada ao evento aversivo, e a mesma se torna suscetível a novas intervenções e manipulações antes de ser consolidada novamente.

Figura 8. Procedimento básico de reconsolidação

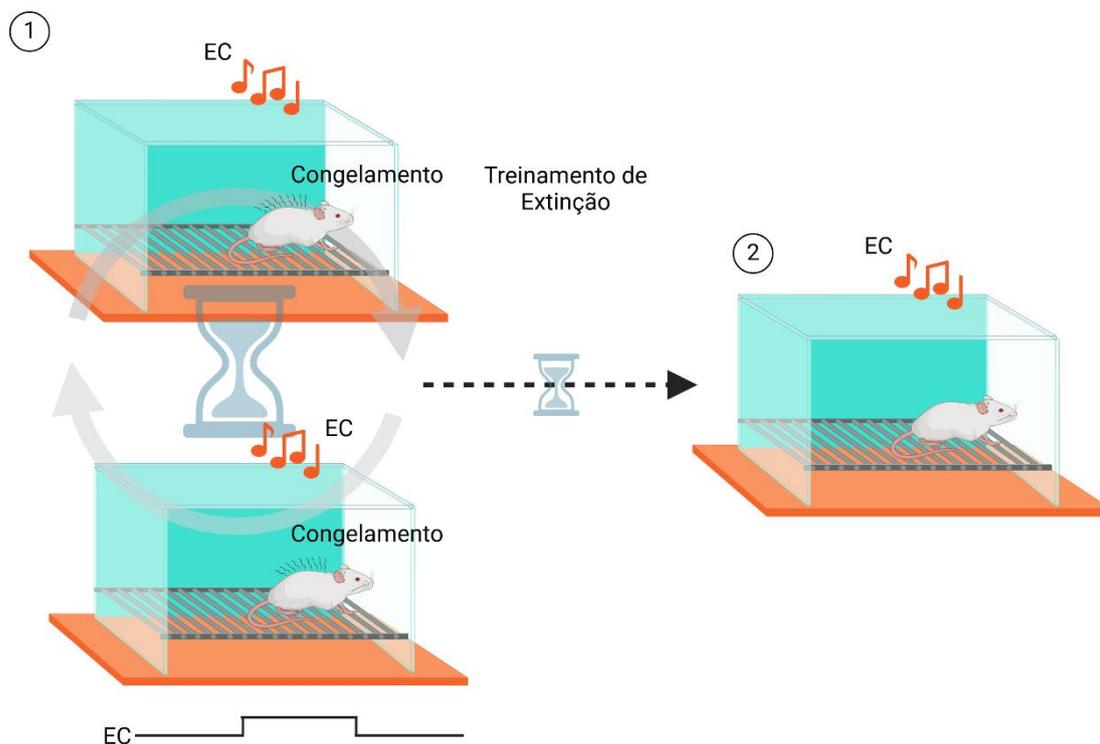


Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: 1: O roedor passa por um processo de condicionamento aversivo. 2: Após um tempo, ele é exposto ao contexto em que recebeu o estímulo aversivo, porém sem a presença dele. Neste momento a memória é evocada. 3: Após ser evocada, a memória torna-se suscetível a manipulações e intervenções, como intervenções farmacológicas.

Durante o treinamento de extinção, o animal é reexposto várias vezes EC sem a presença do EI. A resposta condicionada (congelamento) é medida, sendo esperado que ela diminua conforme o animal é reexposto ao EI.

Figura 9. Funcionamento básico de um protocolo de extinção



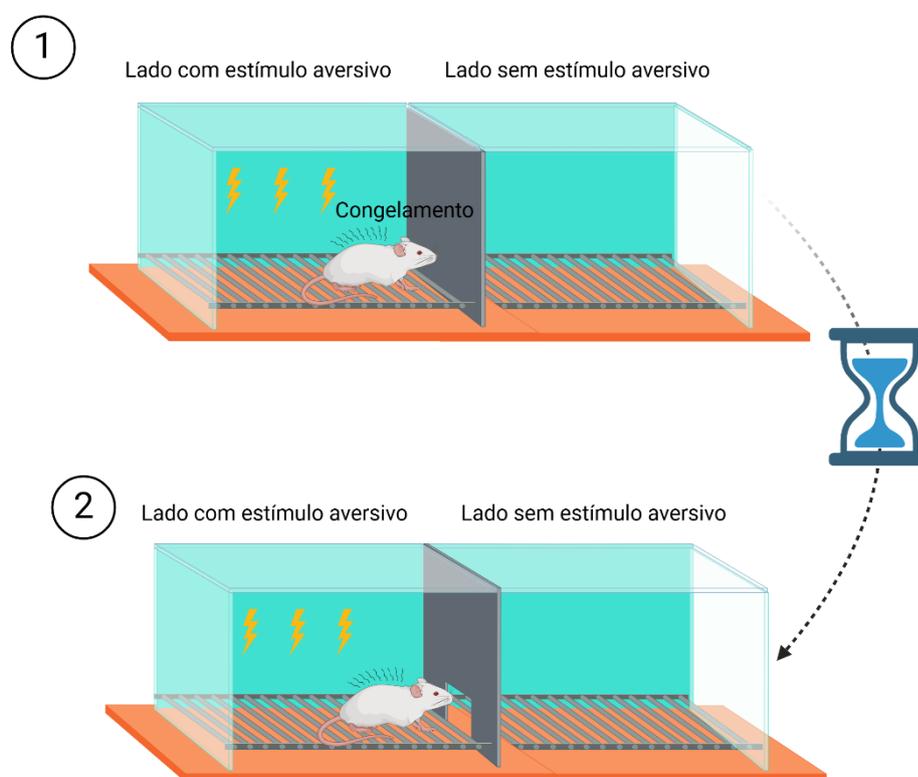
Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: Funcionamento básico de um protocolo de extinção. 1: Após o condicionamento, o animal é reexposto diversas vezes ao estímulo condicionado (EC) na ausência do estímulo incondicionado (choque nas patas). No início da reexposição, o animal continua a exibir a resposta condicionada de congelamento. 2: Conforme o animal é reexposto diversas vezes ao EC, a resposta condicionada diminui e é extinguida.

Dentre outros testes comportamentais e métodos para se estudar comportamentos relacionados à ansiedade ou depressão estão o desamparo aprendido (DA) e o estresse crônico de restrição (ECR). O DA é um fenômeno comportamental que, em roedores, pode ser utilizado como um modelo para o estudo de comportamentos do tipo depressivo. Este fenômeno é caracterizado por um estado no qual o animal, após ser submetido a um estresse inescapável, como choques nas patas, não consegue escapar de outros estímulos aversivos posteriores, mesmo quando essa fuga se torna possível. Isso os condiciona a perceber o contexto aversivo como inescapável, caracterizando a passividade frente ao estímulo aversivo e refletindo o estado de desamparo aprendido (Chourbaji *et al.*, 2005). Roedores submetidos ao DA geralmente exibem alterações comportamentais e fisiológicas, incluindo déficits cognitivos e alterações nos sistemas de neurotransmissores (Shao *et al.*, 2021).

No desamparo aprendido, o indivíduo é exposto a diversos estímulos aversivos dos quais ele não tem a possibilidade de escapar. Após essa exposição, os animais são colocados em um ambiente onde tenham a oportunidade de escapar ou evitar o estímulo aversivo. Por exemplo, em uma caixa com dois compartimentos, o animal pode evitar o choque movendo-se de um compartimento para o outro antes do estímulo aversivo acontecer (evitação) ou após o início dele (fuga). Os parâmetros mais avaliados são o número de tentativas de fuga/evitação e o tempo de latência para escapar do estímulo aversivo. Animais que adquiriram o estado de desamparo aprendido mostram redução nas tentativas de fuga e um tempo maior para escapar do estímulo aversivo. (Chourbaji *et al.*, 2005).

Figura 10. Procedimento básico do desamparo aprendido



Fonte: Elaborado pelo autor

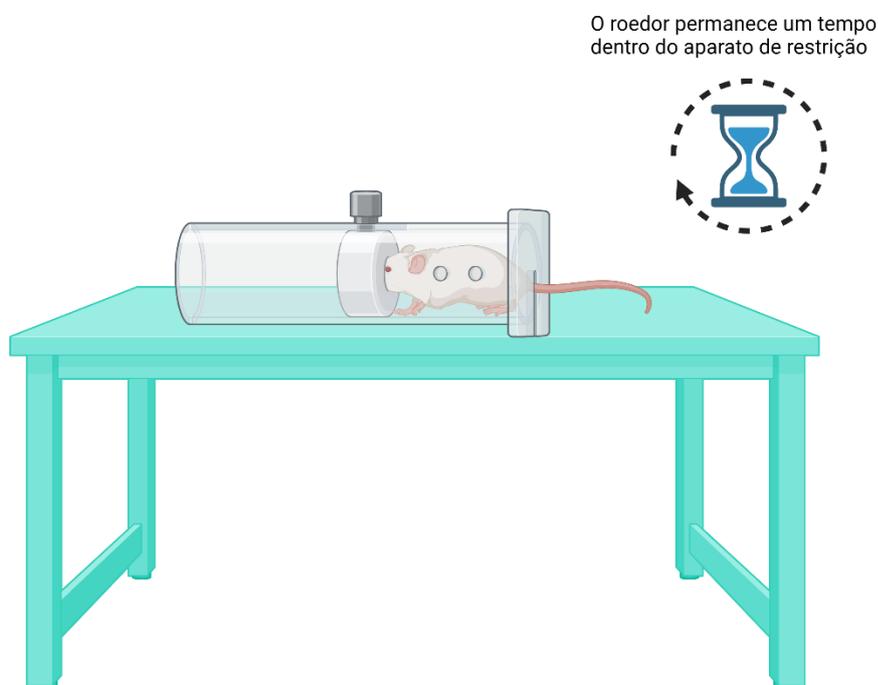
Legenda: 1: Em uma caixa com dois compartimentos, o animal é exposto a um estímulo aversivo, como choque nas patas, sem poder acessar o compartimento onde o estímulo está ausente. 2: Após repetidas exposições a esse procedimento, o outro lado da caixa se torna acessível. No entanto, o animal não atravessa para o lado onde o estímulo está ausente e permanece no compartimento onde ocorre o estímulo aversivo.

Já o ECR é um método utilizado para induzir estresse prolongado em roedores, levando a mudanças fisiológicas e comportamentais nos animais. Essas mudanças incluem alterações

nos níveis de neurotransmissores, como serotonina (Gregorio *et al.*, 2022), hormônios, como corticosterona (Chiba *et al.*, 2012), e alterações comportamentais, como comportamentos semelhantes à ansiedade ou depressão, déficits cognitivos, podendo também ser usado para avaliar o impacto do estresse crônico na neuroplasticidade (Gregorio *et al.*, 2022).

O ECR envolve a contenção do indivíduo em um espaço confinado, como um tubo de plástico que deixa o animal imóvel, por um período específico, geralmente sem acesso a comida e água. Esse período e o número de contenções é variável, mas o estresse induzido enquanto o animal está contido é constante.

Figura 11. Procedimento básico do estresse crônico de restrição



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: No estresse crônico de restrição, o animal é acondicionado em um recipiente no qual ele não consegue se mover, e permanece nesse estado restrito por um determinado período de tempo.

Após algum desses processos de condicionamento (CAC, CAA, DA ou ECR), o animal pode ter seu comportamento avaliado em um dos outros testes comportamentais descritos anteriormente, como o LCE ou TNF, de modo a avaliar os comportamentos induzidos por esses diferentes tipos de condicionamento ou procedimentos para avaliar os efeitos sobre níveis hormonais, de neurotransmissores ou neuroplasticidade.

Intervenções farmacológicas em diferentes momentos de um teste de condicionamento aversivo ou de um teste comportamental avaliam diferentes aspectos do processo de

aprendizado, memória e comportamento. Essas intervenções podem ser aplicadas antes, durante ou após as fases de condicionamento, reconsolidação ou extinção, permitindo a investigação de distintos mecanismos neurobiológicos subjacentes (Baratti; Boccia; Blake, 2009; McGuire; Coyner; Johnson, 2012). Durante a janela de consolidação, os fármacos administrados podem modular a memória aversiva que está sendo formada e esclarecer como a associação entre o contexto e o estímulo aversivo são modulados. Por exemplo, a administração de fármacos antes do condicionamento (Anagnostaras; Maren; Fanselow, 1995; Rudy, 1996) pode afetar o processo de aprendizagem e ajudar a entender os mecanismos envolvidos de formação de memória em seus estágios iniciais. Antes da sessão de extinção, a administração de fármacos pode facilitar (Young *et al.*, 2015; Du *et al.*, 2023) ou prejudicar (Hake *et al.*, 2019) o novo aprendizado que compete com a memória aversiva consolidada, enquanto intervenções realizadas após a extinção podem ajudar a compreender a consolidação das memórias de extinção e como elas competem com as memórias aversivas originais (Brueckner *et al.*, 2019).

Além dos testes comportamentais, para a avaliação dos efeitos relacionados à neuroplasticidade, uma variedade de métodos e técnicas podem ser empregados.

A análise de Sholl, por exemplo, é um método que permite avaliar a complexidade dendrítica, caracterizando os padrões de arborização e a morfologia dos neurônios (O’neill *et al.*, 2015).

A imunohistoquímica e a imunocitoquímica envolvem o uso de anticorpos para detectar proteínas específicas em tecidos ou células *in vitro* (Glynn; Mcallister, 2006; Ramos-Vara, 2011). No contexto da neuroplasticidade, esses métodos são utilizados para avaliar a expressão e a localização de proteínas relacionadas ao fenômeno, como o BDNF e o c-Fos.

A PCR (reação em cadeia da polimerase), por sua vez, é uma técnica que permite amplificar sequências específicas de DNA. No âmbito da neuroplasticidade, a PCR pode ser empregada para avaliar a expressão de genes associados a mudanças neuroplásticas (Lorenz, 2012).

Da mesma forma, o Western Blotting, utilizado para identificar proteínas específicas (Yang; Mahmood, 2012), pode ser utilizado para identificação de proteínas relacionadas à neuroplasticidade.

Adicionalmente a essas técnicas, a visualização e contagem direta de células por meio de microscopia permitem quantificar células como neurônios ou astrócitos. A utilização de técnicas de microscopia mais avançadas, como a microscopia de três fótons, proporciona uma visualização mais clara e precisa de tecidos e células (Xiao *et al.*, 2023).

Através da análise dos resultados dos testes comportamentais e dos estudos sobre neuroplasticidade, espera-se compilar evidências acerca dos efeitos dos psicodélicos no desempenho dos roedores em diferentes condições experimentais, como o CAC e LCE. Com base na revisão narrativa dos estudos existentes, este trabalho visa elucidar como os psicodélicos podem modificar comportamentos relacionados à ansiedade e os processos neuroplásticos associados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Revisar e discutir as evidências científicas sobre como a neuroplasticidade induzida por psicodélicos influencia os comportamentos avaliados em testes de ansiedade e memória aversiva em ratos e camundongos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar as principais substâncias psicodélicas com potencial de alterar comportamentos relacionados à ansiedade em ratos e camundongos;
- Investigar quais são as principais substâncias psicodélicas com capacidade de interferir no processo de formação, extinção e reconsolidação de memórias aversivas;
- Investigar quais substâncias possuem a capacidade de aumentar marcadores de neuroplasticidade, como BDNF, c-Fos e Arc, em regiões encefálicas distintas;

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

Para atender os objetivos deste trabalho, foi conduzida uma revisão narrativa acerca do tema, buscando artigos publicados em bancos de dados relevantes. Foram utilizados 4 bancos de dados para a pesquisa: Google Scholar, PubMed, Scopus e sciELO. A busca por artigos foi realizada utilizando as 5 linhas de pesquisa abaixo, contendo os seguintes termos atrelados a operadores booleanos:

1. (“Psychedelics” OR “AYA” OR “Psilocybin” OR “MDMA” OR “DMT” OR “LSD”) AND (“Elevated plus maze” OR “Open field test” OR “contextual fear conditioning” OR “auditory fear conditioning”) AND (“Behavioral response” OR “Anxiety” OR “Stress”) AND (“Rat” OR “Mice”).
2. (“Psychedelics” OR “AYA” OR “Psilocybin” OR “MDMA” OR “DMT” OR “LSD”) AND (“Neuroplasticity” OR “Neurogenesis”) AND (“Elevated plus maze” OR “Open field test” OR “contextual fear conditioning” OR “auditory fear conditioning”) AND (“Behavioral response” OR “Anxiety” OR “Stress”) AND (“Rat” OR “Mice”).
3. (“Psychedelics” OR “AYA” OR “Psilocybin” OR “MDMA” OR “DMT” OR “LSD”) AND (“Neuroplasticity” OR “Neurogenesis”) AND (“Serotonin” OR “BDNF” OR “mTOR” OR “c-Fos”) AND (“Rat” OR “Mice”).
4. (“Psychedelics” OR “AYA” OR “Psilocybin” OR “MDMA” OR “DMT” OR “LSD”) AND (“Neuroplasticity” OR “Neurogenesis”) AND (“Serotonin” OR “BDNF” OR “mTOR” OR “c-Fos”) AND (“Behavioral response” OR “Anxiety” OR “Stress”) AND (“Rat” OR “Mice”).
5. (“Psychedelics” OR “AYA” OR “Psilocybin” OR “MDMA” OR “DMT” OR “LSD”) AND (“Neuroplasticity” OR “Neurogenesis”) AND (“Serotonin” OR “BDNF” OR “mTOR” OR “c-Fos”) AND (“Elevated plus maze” OR “Open field test” OR “contextual fear conditioning” OR “auditory fear conditioning”) AND (“Behavioral response” OR “Anxiety” OR “Stress”) AND (“Rat” OR “Mice”).

As substâncias psicodélicas selecionadas para realizar as buscas neste estudo foram escolhidas com base em sua relevância e nos aspectos culturais associados ao seu uso, bem como em questões de saúde que têm sido amplamente discutidas e estudadas no contexto de substâncias como a ayahuasca, o MDMA, o LSD e a psilocibina. No caso específico do DOI, a escolha se justifica por se tratar de uma substância mais recente, oferecendo, assim, uma oportunidade para a exploração de seus efeitos. Da mesma forma, os testes comportamentais selecionados para serem levantados na busca de artigos foram escolhidos com base em sua ampla aplicação na literatura científica para a avaliação de comportamentos em roedores.

As cinco combinações de termos relacionadas a psicodélicos, comportamento e neuroplasticidade foram utilizadas com o objetivo de diversificar as palavras-chave para a busca, permitindo o levantamento de uma maior gama de estudos. Por exemplo, na linha 1, o foco foi exclusivamente em termos relacionados a psicodélicos e comportamentos, sem incluir diretamente conceitos de neuroplasticidade. Na linha 2, foram adicionados termos relacionados à neuroplasticidade, juntamente com os termos da linha 1, permitindo uma interseção mais específica entre os efeitos dos psicodélicos e no comportamento e alterações neuroplásticas. Já

na linha 3, a busca foi direcionada apenas para a relação entre psicodélicos e neuroplasticidade, sem a inclusão de termos comportamentais, o que permitiu uma análise mais concentrada nos aspectos biológicos e moleculares da neuroplasticidade induzida por psicodélicos.

Todas as 5 combinações de termos e operadores booleanos foram utilizadas nas 4 bases de dados, totalizando assim, 20 buscas realizadas. Além disso, nas 4 bases de dados, foram aplicados 2 filtros: 1 para definir o período de publicação (2013 a 2023). Esse período permite abranger os avanços mais recentes da pesquisa, devido ao tema escolhido ser um campo de pesquisa relativamente novo e emergente, com a maioria dos estudos publicados na última década. O outro filtro utilizado na busca foi sobre o idioma, onde foram buscados apenas artigos escritos em inglês, devido a facilidade de acesso e pela maior parte da produção científica global ser publicada em inglês. As buscas foram realizadas no período de 14/09/2023 e 18/09/2023.

Após a busca, no total, foram encontrados 5238 artigos, os quais foram consequentemente triados com o auxílio de um gerenciador de referências, o EndNote.

3.1.1 **Triagem e seleção**

Após o download das referências e sua subsequente importação para o EndNote, a primeira etapa no processo de triagem foi a remoção de duplicatas. Para isso, foi utilizado a ferramenta presente no EndNote, onde todos os artigos que estavam listados mais de uma vez foram removidos. Após a remoção de duplicatas, os artigos foram triados através de seus títulos e resumos, seguindo os critérios listados abaixo:

1. Estudos clínicos foram excluídos;
2. Trabalhos que utilizaram ratos e/ou camundongos machos e fêmeas foram incluídos;
3. Foram incluídos trabalhos que investigaram os efeitos dos psicodélicos LSD, MDMA, psilocibina, AYA, DMT e DOI sobre comportamentos relacionados à ansiedade e memórias aversivas e/ou mecanismos de neuroplasticidade.
4. Foram excluídos artigos que utilizaram outras substâncias psicodélicas.
5. Revisões bibliográficas, dissertações, monografias e trabalhos de conclusão de curso não foram incluídos,

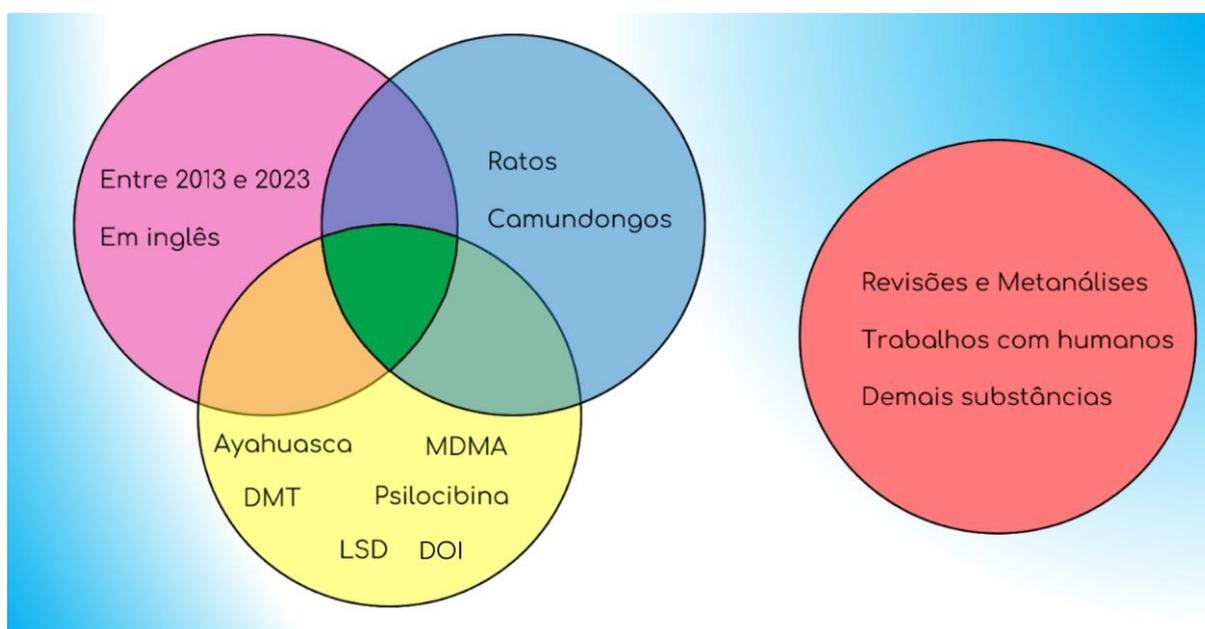
Trabalhos de conclusão de curso e dissertações foram excluídos pois, embora disponíveis em bibliotecas universitárias e repositórios institucionais, nem sempre são acessíveis ou indexados em bases de dados acadêmicas, como as utilizadas para essa revisão.

As revisões sistemáticas não foram incluídas neste trabalho, pois essas revisões poderiam ter analisado uma gama de estudos que podem não se alinham diretamente com o escopo específico desta revisão narrativa.

Durante a leitura dos títulos e resumos dos artigos, a triagem dos arquivos focou na identificação de estudos que utilizaram substâncias não incluídas nesta revisão, como o CBD ou a cetamina. Inicialmente, essas substâncias foram excluídas da seleção para manter o foco em compostos específicos de interesse. A triagem de títulos e resumos também permitiu identificar artigos que não analisaram c-fos, ARC ou BDNF, mas sim outros marcadores de neuroplasticidade que não foram incluídos nesta revisão.

Além disso, embora inicialmente não planejado e não terem sido realizadas buscas sobre o TNF, artigos relacionados a esse teste foram incorporados à essa revisão durante o processo de triagem, uma vez que um número considerável dos artigos levantados utilizou o TNF em seus experimentos.

Figura 12. Representação esquemática dos artigos que foram incluídos e excluídos



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: A figura representa o universo de artigos (fundo azul e branco) e os 4 conjuntos contendo critérios de inclusão e exclusão. Os artigos que foram selecionados (intersecção em verde) devem atender aos requisitos descritos nos outros 3 conjuntos de artigos (em rosa, azul e amarelo). Os artigos que foram excluídos estão representados pelo conjunto em vermelho.

Figura 13. Síntese das etapas de triagem e seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: Após a busca nos bancos de dados, os artigos foram triados em 2 etapas. A primeira de acordo com o ano de publicação e idioma e a segunda de acordo com os critérios de inclusão e exclusão escolhidos, através da leitura dos títulos e resumos. Após a triagem, os artigos finalistas foram organizados em uma tabela para facilitar a visualização de algumas características importantes.

3.1.2 Organização dos artigos

Por se tratar de um volume considerável de informações, é fundamental que a metodologia de organização e discussão dos artigos seja suficientemente flexível para acomodar a diversidade de informações e resultados encontrados nos estudos selecionados. Tal flexibilidade é necessária para permitir uma análise abrangente e aprofundada do tema proposto. No entanto, é importante que essa metodologia seja sistemática, visando padronizar o máximo possível o processo. Isso garante consistência na abordagem e facilita a comparação entre os diferentes estudos, promovendo uma análise mais robusta e conclusiva.

Após a triagem, os artigos selecionados foram analisados e organizados conforme as informações apresentadas por eles, de modo a estabelecer sua relevância para os objetivos desta revisão. Inicialmente, foi criada uma planilha com o objetivo de ser uma base de dados, para facilitar a observação de características importantes, tais como o(s) autor(es), tipo de substância investigada, dose, testes comportamentais, modelo animal utilizado.

Após a organização dos resultados, mais duas planilhas foram criadas: a primeira delas sintetizando os resultados dos artigos referentes a neuroplasticidade, e a segunda sintetizando os resultados referentes a testes comportamentais, conforme a Tabela 1 e Tabela 2.

4 RESULTADOS

Após o processo de levantamento bibliográfico e subsequente triagem, foram identificados e selecionados 26 artigos para esta revisão. Dentre este conjunto, 21 se dedicam à investigação de distintos aspectos relacionados à neuroplasticidade, abordando desde fenômenos como neurogênese e dendritogênese até a modulação de fatores neurotróficos como o BDNF e a expressão de c-Fos, enquanto 15 artigos abordam comportamentos específicos de roedores, tais como o desempenho em testes como LCE, TNF, TCA, CAC e CAA. Alguns dos artigos selecionados abordam tanto aspectos da neuroplasticidade quanto o comportamento, oferecendo uma visão mais integrada entre esses dois fenômenos.

A maior parte dos artigos encontrados durante a busca (5238 artigos) foi excluída durante a triagem, apesar da pesquisa nos indexadores ter sido realizada com termos específicos. Houve uma quantidade considerável de duplicatas provenientes de todas as quatro bases de dados consultadas. Além disso, muitos artigos abordavam outras substâncias que não foram incluídas nesta revisão, ou analisavam mecanismos e aspectos de neuroplasticidade que não eram o foco deste trabalho. Também foram excluídos estudos que utilizaram diferentes testes comportamentais daqueles considerados nesse trabalho, assim como inúmeros artigos de revisão.

Figura 14. Relação dos artigos selecionados

RELAÇÃO DOS ARTIGOS SELECIONADOS



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: Dos 26 artigos selecionados, 11 abordaram temas relacionados a plasticidade, 10 artigos abordaram tanto tópicos relacionados a comportamento quanto tópicos relacionados à plasticidade, e 5 artigos abordaram somente tópicos sobre comportamento.

Figura 15. Número de artigos por substância



Fonte: Elaborado pelo autor

Legenda: Dos 26 artigos selecionados, 8 artigos investigaram os efeitos da MDMA, 8 investigaram os efeitos da psilocibina/psilocina, 7 investigaram os efeitos da ayahuasca/DMT, 3 investigaram os efeitos do LSD e 2 artigos investigaram os efeitos do DOI.

4.1 LSD

Uma única administração de LSD *in vitro* (10 μ M, de 15 minutos até 72 horas) em culturas de células corticais de ratos Sprague-Dawley foi capaz de aumentar dendritogênese, espinogênese e sinaptogênese. Esta resposta persistiu mesmo após a remoção do estímulo com o LSD (Ly *et al.*, 2020).

A administração crônica de LSD (30 μ g/kg/dia, i.p., durante 7 dias) em camundongos C57BL/6N machos submetidos ao estresse de restrição crônica não teve efeitos no desempenho no LCE e TNF, mas no TCA foi capaz de evitar a diminuição do número de entradas no centro

da arena, além de prevenir o declínio no número de espinhos dendríticos no CPM, ambos provocados pelo estresse (Gregorio *et al.*, 2022).

O tratamento de culturas de neurônios corticais com LSD (100 nM por 5 minutos, 1 hora, 24 horas ou 72 horas) resultou em uma regulação positiva do mRNA de BDNF e no aumento dos níveis de proteína BDNF até 24 horas após o tratamento. Além disso, o LSD e a PSI promoveram espinogênese e dendritogênese em neurônios de embriões de camundongos WT tratados com 100 nM destes psicodélicos 1 vez ao dia durante 3 dias ou uma única vez durante períodos variando de 15 minutos até 72 horas, aumentando a densidade de espinhos corticais e a complexidade da árvore dendrítica. Em camundongos WT, o LSD (0,1 mg/kg, i.p.) produziu efeito tipo-antidepressivo no TNF e aumentou a sobrevivência de células granulares dentadas no hipocampo após uma única administração. No contexto de condicionamento aversivo, uma única injeção de LSD (0,1 mg/kg) facilitou a aquisição da memória de extinção e reduziu o congelamento em camundongos WT, após o período de 3 dias a 4 semanas se tratamento (Moliner *et al.*, 2023).

4.2 DOI

A administração de uma dose de DOI (8 mg/kg, i.p.) em ratos Sprague-Dawley e camundongos WT (ambos machos) provocou o aumento na expressão de mRNA de BDNF, Arc e c-Fos no neocórtex. O tratamento *in vitro* com DOI (10 μ M) em cultura de neurônios corticais de ratos Sprague-Dawley levou a um aumento na transcrição de mRNA de BDNF, Arc e c-Fos (Desouza *et al.*, 2021).

Uma dose de DOI (2mg/kg, i.p.) em camundongos C57BL/6J machos aumentou as entradas e o tempo nos braços abertos no LCE. Num paradigma de CAA, o tratamento reduziu o congelamento durante a sessão de extinção da memória aversiva, mas não afetou a consolidação dessa memória, ou seja, tem efeitos tipo-ansiolíticos, mas não no aprendizado da extinção. No LCE, essa dose também aumentou o número de entrada nos braços abertos. Essa dose também resultou em um aumento na expressão de c-Fos na amígdala. Além disso, administração local de 2,5 μ g de DOI na amígdala suprimiu o comportamento de congelamento durante a evocação da memória aversiva (Pędzich *et al.*, 2022).

4.3 MDMA

Doses de 1,25; 2,5; 3; 5 (Jahanshahi *et al.*, 2013; Karimi; Jahanshahi; Golalipour, 2014); e 10 mg/kg (Jahanshahi *et al.*, 2013; Karimi; Jahanshahi; Golalipour, 2014; Soleimani ASL *et al.*, 2020) administradas via intraperitoneal, de forma aguda (Soleimani Asl *et al.*, 2020) ou crônica (ao longo de 7 dias (KARIMI; Jahanshahi; Golalipour, 2014), ou 3 administrações por dia - em intervalos de 3 horas - , 1 vez por semana durante 4 semanas (Jahanshahi *et al.*, 2013) - em ratos Wistar, resultaram na diminuição no número de neurônios e astrócitos no hipocampo, diminuição da densidade de células (Jahanshahi *et al.*, 2013) e no aumento no número de células apoptóticas em todas as subáreas do hipocampo (Karimi; Jahanshahi; Golalipour, 2014), além de terem prejudicado a neurogênese, plasticidade e a manutenção ou sobrevivência das células nessa região (Soleimani ASL *et al.*, 2020).

Para ratos submetidos ao LCE, a MDMA (1,25 e 2,5 mg/kg, i.p.) também aumentou o número de entradas nos braços abertos, o tempo nos braços abertos e diminuiu o tempo de hesitação para entrar nos braços abertos, enquanto as doses de 5 e 10 mg/kg resultaram em efeito contrário (Karimi; Jahanshahi; Golalipour, 2014).

Num paradigma de CAA, a MDMA administrado de forma aguda (7,8 mg/kg, i.p.) antes do treinamento de extinção de facilitou a aprendizagem da extinção, reduziu o congelamento durante a extinção e 24h após (Young *et al.*, 2015; Young *et al.*, 2017), além de ter aumentado os níveis de mRNA de BDNF na amígdala, e de c-Fos na amígdala e CPM (Young *et al.*, 2015) em camundongos C57BL/6 machos. A MDMA administrada na concentração de 1 µg na amígdala basolateral e córtex infra-límbico antes da extinção da memória aversiva reduziu o congelamento apenas 24h após a extinção (Young *et al.*, 2015).

A MDMA administrada de forma subcutânea e crônica (5; 7; e 10 mg/kg), 3 vezes ao dia em 1 dia por semana durante 8 semanas (Abad *et al.*, 2019) e 1 vez por dia durante 7 dias (MOURI *et al.*, 2017), ou de forma aguda (10 mg/kg) elevou os níveis de c-Fos , Arc e BDNF em camundongos C57BL/6 no hipocampo (Abad *et al.*, 2019, Mouri *et al.*, 2017), corpo estriado, amígdala e córtex pré-frontal (Mouri *et al.*, 2017).

Em ratos Long Evans submetidos à paradigmas de CAA e CAC, a MDMA administrada uma única vez intraperitonealmente a 1 mg/kg antes da extinção, não alterou o congelamento durante a extinção, nem 24 horas após, nem 7 dias após a extinção. Quando administrada a 3 mg/kg antes da extinção, diminuiu o congelamento durante a extinção, aumentou o congelamento 24 horas após, e não alterou 7 dias após a extinção. A dose de 3 mg/kg administrada durante a reconsolidação, no CAA, aumentou o congelamento 24 horas após a reconsolidação, mas diminuiu 7 dias após a reconsolidação. No CAC, diminuiu o congelamento 24 horas após a reconsolidação e não alterou 7 dias após a reconsolidação. A dose de 5 mg/kg

administrada antes da extinção, diminuiu o congelamento durante o treinamento e extinção, mas não mudou 24 horas ou 7 dias após a extinção. No CAA, a dose de 5 mg/kg administrada durante a reconsolidação aumentou o congelamento 24 horas após a reconsolidação, mas diminuiu 7 dias após a reconsolidação. No CAC, essa dose diminuiu o congelamento 24 horas e 7 dias após a reconsolidação. A dose de 10 mg/kg administrada antes da extinção diminuiu o congelamento durante o treinamento e extinção, mas aumentou o congelamento 24 horas após a extinção, e não alterou 7 dias após a extinção (Hake *et al.*, 2019).

4.4 AYA/DMT

Em células-tronco neurais de camundongos C57BL/6 adultos, isoladas da zona subgranular do hipocampo e zona subventricular do ventrículo lateral, os alcaloides (harmina, tetrahydroharmina e harmalina) presentes na AYA administrados separadamente (*in vitro*: 1 μ M, 1 vez ao dia durante 7 dias) promoveram a proliferação e crescimento das culturas celulares. Quando administrados na mesma concentração 1 vez ao dia durante 3 dias, promoveram a migração e diferenciação dessas células-tronco neurais em neurônios e astrócitos (Morales-García *et al.*, 2017).

A DMT (*in vitro*: 1 μ M, 1x/dia por 7 dias) aumentou a proliferação de progenitores neurais *in vitro*, além ter promovido a diferenciação de progenitores neurais em neurônios, astrócitos e oligodendrócitos. Quando administrada via intraperitoneal (2mg/kg por 4 dias ou 21 dias intercalados), a DMT aumentou o número de novos neurônios originados na zona subgranular do giro denteado no hipocampo e promoveu a migração desses para a camada granular do hipocampo (Morales-Garcia *et al.*, 2020).

A administração de DMT (1 μ L, icv) em camundongos C57BL6J (machos e fêmeas) aumentou o número de células em proliferação, a complexidade dendrítica em novas células granulares no giro dentado e a maturação dessas células (Lima Da Cruz *et al.*, 2018), enquanto o tratamento na dose de 2 mg/kg *in vivo*, administrado intraperitonealmente 1 vez ao dia durante 4 dias e 1 vez ao intercalados durante 21 dias, aumentou o número de células-tronco neurais em proliferação na zona subgranular do hipocampo. Também levou a uma migração aprimorada de neuroblastos para a camada de células granulares e a um aumento no número de neurônios recém-gerados no hipocampo (Morales-Garcia *et al.*, 2020).

A administração aguda de AYA (9 mg/kg em teor de DMT, oral) em ratos Wistar fêmeas aumentou a expressão de c-Fos no núcleo dorsal da rafe (NDR), no núcleo amigdalóide e na formação hipocampal. No LCE e TCA, a AYA (4,5 e 9 mg/kg em teor de DMT, oral) reduziu

a locomoção, causando menor exploração dos braços abertos e distância percorrida em comparação com os controles. No TNF, ambas as doses resultaram em maior atividade de natação, sugerindo um potencial efeito tipo-antidepressivo (Pic-Taylor *et al.*, 2015).

A dose equivalente à dose ritualística de AYA (0,26 mg/kg em teor de DMT; 2,58 mg/kg em teor de harmina; 0,171 mg/kg em teor de harmalina; 0,33 mg/kg em teor de tetrahydroharmina) no tratamento crônico (1 vez ao dia durante 28 dias) não afetou a locomoção de ratos Wistar no TCA, mas machos tratados com 1 vez a dose ritualística exploraram menos a área central e apresentaram menor número de entradas na área central do TCA. Nenhuma dose alterou o comportamento no LCE em comparação ao controle. Além disso, a dose de 2 vezes a dose ritualística (0,52 mg/kg em teor de DMT; 5,16 mg/kg em teor de harmina; 0,342 mg/kg em teor de harmalina; 0,66 mg/kg em teor de tetrahydroharmina) causou aumento nos níveis de BDNF no hipocampo de ratas fêmeas (Colaço *et al.*, 2020).

Em ratos Wistar machos submetidos a um paradigma de CAC, a AYA, administrada via oral (60 mg/kg (0,24 mg/ml em teor de DMT), prejudicou a reconsolidação da memória aversiva quando administrada 20 minutos antes ou 3 horas após a evocação, reduzindo o congelamento até 22 dias após a evocação. As doses de 120 e 240 mg/kg (0,48 e 0,96 mg/kg em teor de DMT, respectivamente) não afetaram o congelamento nem a reconsolidação da memória aversiva, independente se administradas 20 minutos antes ou 3 horas após a evocação. Além disso, a dose de 60 mg/kg não afetou o comportamento de ratos submetidos ao LCE, sugerindo a ausência de efeito tipo-ansiolítico (Daneluz *et al.*, 2022).

4.5 PSILOCIBINA/PSILOCINA

A psilocibina administrada de forma aguda (0,5; 1; 2; 4; 8; 14 e 20 mg/kg, i.p.) aumenta a expressão de c-Fos de forma dose-dependente no córtex pré-frontal, mas não no hipocampo de ratos Sprague-Dawley 90 minutos após a administração. Em contraste com c-Fos, os níveis de expressão de Arc não aumentam no córtex pré-frontal, mas diminuí significativamente no hipocampo (JEFFSEN *et al.*, 2020).

Uma única dose de psilocibina (1mg/kg, i.p.) leva ao crescimento rápido e persistente de espinhos dendríticos no córtex pré-frontal medial de camundongos C57BL/6J machos e fêmeas. São observados aumentos na taxa de formação, na densidade e no tamanho dos espinhos, com alterações que persistem até pelo menos um mês. Além disso, essa dose de psilocibina melhora o déficit comportamental induzido por um paradigma de desamparo aprendido e estresse incontrolável em camundongos (SHAO *et al.*, 2021).

Em camundongos C57BL/6J machos submetidos a um paradigma de *trace fear conditioning*, doses baixas (0,1 e 0,5 mg/kg, sistêmica) de psilocibina facilitaram a extinção de respostas aversivas condicionadas, ao mesmo tempo que mostram uma tendência à neurogênese, enquanto doses altas (1 e 1,5 mg/kg, sistêmica) inibiram a neurogênese sem ter efeito sob a extinção da memória aversiva (CATLOW *et al.*, 2013).

Em camundongos C57BL/6J machos expostos a um paradigma de CAA, uma única administração de psilocibina (2,5 mg/kg, i.p.) reduz a porcentagem de tempo de congelamento em camundongos condicionados durante o treinamento, teste, recuperação e renovação da extinção da memória aversiva, além de reverter a diminuição da complexidade dendrítica do hipocampo, da densidade de espinhos, dos níveis de BDNF e mTOR induzidas pelo condicionamento aversivo. A dose de 0,5 mg/kg reduz o tempo de congelamento, enquanto doses menores (0,1 mg/kg) não reduzem significativamente a porcentagem de tempo de congelamento em camundongos condicionados durante o treinamento de extinção da memória aversiva e nem reverterem os prejuízos neuroplásticos induzidos pelo CAA. Nenhuma das 3 doses altera o comportamento dos camundongos quando expostos ao TCA, um dia após a administração de psilocibina (DU *et al.*, 2023).

A psilocina administrada de forma aguda (0,25; 1 e 4 mg/kg, subcutânea) em ratos Wistar (machos e fêmeas) resulta na diminuição da atividade locomotora, com doses mais altas levando a efeitos mais pronunciados na distância total percorrida e no tempo no centro do campo aberto no TCA. Além disso, os efeitos da psilocibina são mais evidentes em machos do que em fêmeas. Os efeitos da psilocina em fêmeas variaram de acordo com a fase do ciclo estral, onde fêmeas em fase pró-estro e estro (PE) mostram menos sensibilidade à psilocina do que aquelas em metaestro e diestro (MD). Também ocorre a atenuação nos comportamentos qualitativos, como farejamento, *grooming* e *rearing*, em todos os grupos, indicando um efeito ansiolítico da psilocina (TYLŠ *et al.*, 2016).

Em ratos da linhagem *Flinders Sensitive Line*, tanto a administração aguda (psilocina/psilocibina, 0,5; 2; 3 e 10 mg/kg, i.p.) quanto crônica (psilocibina, 3 mg/kg, i.p., de 1 vez ao dia durante 3 dias) não afetam a imobilidade, natação ou comportamento de luta no TNF, nem a atividade locomotora no TCA., sugerindo que esses compostos não têm um efeito tipo-antidepressivo nos ratos FSL (JEFSSEN *et al.*, 2019).

O tratamento *in vitro* de neurônios corticais embrionários de rato com DMT e psilocina (1 μ M) promove a dendritogênese e aumento da arborização dendrítica, enquanto o DMT (10 μ M) também promove o crescimento dos neurônios e aumento na densidade de espinhos dendríticos (VARGAS *et al.*, 2023).

Tabela 1. Síntese dos resultados relacionados à plasticidade.

| Citação | Droga | Administração | Dose | Resultado ↓↑ ↔ | | Sexo | Sp. | Linhagem |
|--------------------------------------|--------------------------|---|----------------------------|---|--|------|-----|----------|
| | | | | Plasticidade | Marcadores de neuroplasticidade | | | |
| Jahanshahi <i>et al.</i> , 2013 | MDMA | i.p. 3x/dia, 1x/semana por 4 semanas | 2,5; 3; 5; 10 mg/kg | ↓ Neurônios e astrócitos no HIP | - | M | R | Wistar |
| Karimi; Jahanshahi; Golalipour, 2014 | MDMA | i.p. (1x/dia) por 7 dias consecutivos | 1,25; 2; 5 mg/kg | ↓ Aumentou apoptose no HIP | - | M | R | Wistar |
| | | | 10 mg/kg | ↓↓ Aumentou apoptose no HIP | - | | | |
| | | | | | | | | |
| Soleimani ASL <i>et al.</i> , 2020 | MDMA | i.p. 1x | 10 mg/kg | ↓ Neurogênese e sobrevivência no HIP | - | M | R | Wistar |
| Abad <i>et al.</i> , 2019 | MDMA | Subcutânea, 3x/dia, 1x semana por 8 semanas | 5; 7; 5; 10 mg/kg | - | ↑c-Fos, ↑Arc, ↑BDNF no HIP | M | C | C57BL/6 |
| Mouri <i>et al.</i> , 2017 | MDMA | Subcutânea 1x | 10 mg/kg 1x | - | ↑ mRNA de BDNF no córtex pré-frontal, NA e AMY | M | C | C57BL/6J |
| | | | 10 mg/kg 1x/dia por 7 dias | | ↑ mRNA BDNF (córtex pré-frontal, NA, AMY, CE e HIP); ↑ BDNF (NA) | | | |
| Young <i>et al.</i> , 2015 | MDMA | i.p.1x, antes da extinção | 7,8 mg/kg | - | ↑ mRNA de BDNF (AMY) e Fos (AMY e córtex pré-frontal medial) | M | C | C57BL/6 |
| Morales-García <i>et al.</i> , 2017 | Harmol, HARM, HARML, THH | <i>in vitro</i> 1x por dia por 7 dias | 1 µM (<i>in vitro</i>) | ↑ Proliferação, migração e diferenciação na ZSHIP e ZSVVL | - | - | C | C57BL/6 |
| Lima DA Cruz <i>et al.</i> , 2018 | 5-MeO-DMT | icv, 1x | 1 µL (intracerebral) | ↑ Proliferação de células, maturação e arborização dendrítica no GD | - | M, F | C | C57BL6J |
| Morales-García <i>et al.</i> , 2020 | DMT | <i>in vitro</i> : 1x/dia por 7 dias | (1 µM <i>in vitro</i>) | ↑ Proliferação e diferenciação na ZSHIP | - | M | C | C57BL/6 |
| | | i.p., 1x/dia, por 4 dias | 2mg/kg (<i>in vivo</i>) | ↑ Número de células na ZSHIP | - | | | |
| | | i.p. 1x/dia, intercalados durante 21 dias | 2mg/kg (<i>in vivo</i>) | ↑ Número de células na ZSHIP | - | | | |
| Pic-Taylor <i>et al.</i> , 2015 | DMT | Oral 1x | 9 mg/kg | - | ↑ c-Fos no NDR, NADM e FH | F, M | R | Wistar |
| Colaço <i>et al.</i> , 2020 | AYA | Oral, 1x/dia por 28 dias | AYA0,5 | - | ↔ HIP | M, F | R | Wistar |

| | | | | | | | | |
|------------------------------|----------|--|---------------------------------|---|--|------|------|------------------|
| | | | AYA1 | - | ↔ HIP | | | |
| | | | AYA2 | - | ↑ BDNF no HIP de Fêmeas | | | |
| Vargas et al., 2023 | DMT, PSI | <i>in vitro</i> | 1 μM DMT | ↑ Densidade de espinhos em neurônios corticais | - | M, F | R | Sprague Dawley |
| | | | 1 μM PSI | ↑ Densidade de espinhos em neurônios corticais | - | | | |
| | | | 10 μM DMT | ↑ Densidade de espinhos e arborização dendrítica | - | | | |
| Catlow et al., 2013 | PSY | i.p., 1x | 1 mg/kg | ↓ Neurogênese no GD | - | M | C | C57BL/6J |
| | | | 0,5 mg/kg | ↔ Neurogênese no GD | - | | | |
| | | | 0,1 mg/kg | ↔ Neurogênese no GD | - | | | |
| Jefsen et al., 2020 | PSY | i.p. 1x | 0,5; 1, 2; 4; 8; 14; e 20 mg/kg | - | ↑↑ c-Fos no córtex pré-frontal, ↔ c-Fos no HIP | M | R | Sprague-Dawley |
| | | i.p. 1x | 0,5; 1, 2; 4; 8; 14; e 20 mg/kg | - | ↔ Arc no córtex pré-frontal, ↓ Arc no HIP | M | R | Sprague-Dawley |
| Shao et al., 2021 | PSY | i.p. 1x | 1 mg/kg | ↑ Tamanho, densidade e formação de espinhos dendríticos no Córtex pré-frontal medial | - | M, F | C | C57BL/6J |
| Du et al., 2023 | PSY | i.p.1x | 2,5 mg/kg | ↑ Densidade de dendritos no HIP | ↑ BDNF e mTOR no HIP | M | C | C57BL/6J |
| Ly et al., 2020 | LSD | <i>in vitro</i> , 1x, de 15 min a 72 horas | 10 μM | ↑ Dendritogênese, espinogênese e sinaptogênese em células corticais | - | F | R | Sprague-Dawley |
| Moliner et al., 2023 | LSD, PSI | <i>In vitro</i> | 100 nM (in vitro LSD/PSI) | LSD/PSI ↑ aumentam arborização dendrítica e espinogênese; LSD ↑ número de células do GD | LSD ↑ mRNA de BDNF, BDNF | F, M | C | C57BL/6J |
| Gregorio et al., 2022 | LSD | i.p. repetido (1x/dia, 7 dias) | 30 μg/kg | ↑ espinhos dendríticos corticais, espinogênese no córtex pré-frontal medial | - | M | C | C57BL/6N |
| Desouza et al., 2021 | DOI | i.p., 1x | 8 mg/kg (<i>in vivo</i>) | - | ↑ BDNF, c-Fos, Arc no NEOC | M | R, C | Sprague-Dawley R |
| | | <i>in vitro</i> , por 2 h | 10 μM (<i>in vitro</i>) | - | ↑ mRNA BDNF, c-Fos, Arc de neurônios corticais | F | R | Sprague-Dawley |
| Pędzich et al., 2022 | DOI | i.p. 1x | 2 mg/kg | - | ↑ c-Fos na Amígdala | M | C | C57BL/6J |

Legenda: ↔ - Sem diferença em relação ao controle; ↓ - Diminuição; ↑ - Aumento; **AYA** - AYA; **AYA0,5** - 0,13 mg/kg em teor de DMT; 1,29 mg/kg em teor de HARM; 0,0855 mg/kg em teor de HARML; 0,165 mg/kg em teor de THH; **AYA1** - 0,26 mg/kg em teor de DMT; 2,58 mg/kg em teor de HARM; 0,171 mg/kg em teor de HARML; 0,33 mg/kg em teor de THH; **AYA2** - 0,52 mg/kg em teor de DMT; 5,16 mg/kg em teor de HARM; 0,342 mg/kg em teor de HARML; 0,66 mg/kg em teor de THH; **BDNF** – Fator neurotrófico derivado do encéfalo; **C** – Camundongo; **CE** - Corpo estriado; **DMT** – Dimetilriptamina; **DOI** - 2,5-Dimetoxi-4-iodoanfetamina; **EST** – Estressado; **F** – Fêmea; **FH** – Formação hipocampal;; **GD**- Giro dentado do hipocampo; **HARM** – Harmina; **NA**: Núcleo accumbens; **NADM**: Núcleo amigdalóide; **NDR**: Núcleo dorsal da rafe; **NEOC**: Neo-córtex; **ZSHIP**: Zona subgranular do hipocampo; **ZSVVL**: Zona subventricular do ventrículo lateral

Tabela 2. Síntese dos resultados relacionados aos testes comportamentais

| Citação | Teste | Droga | Administração | Dose | Momento da administração | Comportamentos | | | | | | | Sexo | Sp. | Linagem |
|-------------------------------------|----------|-------|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------|---|--------------------------|----------------|---------------------------------------|-----|-----|---------------------|------|-----|------------|
| | | | | | | Congelamento | Aprendizagem da extinção | Reconsolidação | LCE | TCA | TNF | Desamparo aprendido | | | |
| Karimi; Jahansahi; Golalipoor, 2014 | LCE | MDMA | i.p. (1x/dia) por 7 dias consecutivos | 1,25 mg/kg | - | - | - | - | ↑ | - | - | - | M | R | Wistar |
| | | | | 2,5 mg/kg | - | - | - | - | ↑↑ Entrada e tempo nos braços abertos | - | - | - | | | |
| | | | | 5 mg/kg | - | - | - | - | ↓ | - | - | - | | | |
| | | | | 10 mg/kg | - | - | - | - | ↓ | - | - | - | | | |
| Young et al., 2015 | CAC | MDMA | i.p. 1x e icv 1x | 7,8 mg/kg (sistêmica) | Antes da extinção | ↓ Durante extinção | ↑ | ↔ | - | - | - | - | M | C | C57BL/6 |
| | | | | | | ↓ 24 horas após extinção | | | | | | | | | |
| | | | | 1 µg (BLA) | Antes da extinção | ↔ Durante extinção | ↑ | ↔ | - | - | - | - | | | |
| | | | | | | ↓ 24 horas após extinção | | | | | | | | | |
| Young et al., 2017 | CAA | MDMA | i.p. 1x | 7,8 mg/kg | Antes da extinção | ↓↓ Durante extinção | ↑ | - | - | - | - | - | M | C | C57BL/6 |
| | | | | | | ↓ 24 Horas após extinção | | | | | | | | | |
| Hake et al., 2019 | CAC, CAA | MDMA | i.p. 1x | 1 mg/kg | Antes da extinção | ↔ Durante treinamento extinção, ↔ 24 horas após extinção, ↔ 7 dias após extinção | ↔ | - | - | - | - | - | M | R | Long Evans |
| | | | | 3 mg/kg | Antes da extinção | ↓ durante treinamento extinção, ↑ 24h após extinção, ↔ 7 dias após extinção | ↓ | - | - | - | - | | | | |
| | | | | | Durante reconsolidação | CAA: ↑ 24 horas após reconsolidação, ↓ 7 dias após reconsolidação. CAC: ↓ 24 horas após reconsolidação, ↔ 7 dias após reconsolidação | - | ↓ | - | - | - | | | | |
| | | | | 5 mg/kg | Antes da extinção | ↓ durante treinamento extinção, ↔ 24 horas após extinção, ↔ 7 dias após extinção | ↓ | - | - | - | - | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|----------------------|-----|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------|---|---|---|--------------------------------|--------------------------------|------------|--------------------------|------|---|----------|--|
| | | | | | Durante reconsolidação | CAA: ↑ 24 horas após reconsolidação, ↓ 7 dias após reconsolidação. CAC: ↓↓24 horas após reconsolidação, ↓ 7 dias após reconsolidação | - | ↓ | | | | | | | | |
| | | | | 10 mg/kg | Antes da extinção | ↓↓ durante treinamento extinção, ↑↑ 24 horas após extinção, ↔ 7 dias após extinção | ↓ | - | - | - | - | - | - | | | |
| Pic-Taylor et al., 2015 | LCE, TCA, TNF | DMT | Oral 1x | 4,5 mg/kg | - | - | - | - | ↓ Diminuiu mobilidade em geral | ↓ Diminuiu mobilidade em geral | ↑ Maiorado | - | F | R | Wistar | |
| | | | | 9 mg/kg | - | - | - | - | ↓ Diminuiu mobilidade em geral | ↓ Diminuiu mobilidade em geral | ↑ Maiorado | - | | | | |
| Colaço et al., 2020 | - | AYA | Oral, 1x/dia por 28 dias | AYA0,5 | - | - | - | - | ↔ | ↔ | - | - | M, F | R | Wistar | |
| | | | | AYA1 | - | - | - | - | ↔ | ↔, mas M ↓ que F | - | - | | | | |
| | | | | AYA2 | - | - | - | - | ↔ | ↔ | - | - | | | | |
| Daneluz et al., 2022 | CAC, LCE | AYA | Oral, 1x | 60 mg/kg, 0,24 mg/kg em teor de DMT | 20 minutos antes da evocação | ↔ Durante evocação, ↓ 24 horas após evocação, ↓ 22 dias após evocação | - | ↓ | ↔ | - | - | - | M | R | Wistar | |
| | | | | | 3 horas após evocação | ↓ 3 horas após evocação, ↓ 22 dias após evocação | - | ↓ | | | | | | | | |
| | | | | 120 mg/kg, 0,48 mg/kg em teor de DMT | 20 minutos antes da evocação | ↔ Durante evocação, ↔ 24 horas após evocação | - | ↔ | - | - | - | - | | | | |
| | | | | | 3 horas após evocação | ↔ 3 horas após evocação | - | ↔ | | | | | | | | |
| | | | | 240 mg/kg, 0,96 mg/kg em teor de DMT | 20 minutos antes da evocação | ↔ Durante evocação, ↔ 24 horas após evocação | - | ↔ | - | - | - | - | | | | |
| | | | | | 3 horas após evocação | ↔ 3 horas após evocação | - | ↔ | | | | | | | | |
| Shao et al., 2021 | Learned helplessness | PSY | i.p. 1x | 1 mg/kg | - | - | - | - | - | - | - | ↑ melhor a comportamento | M, F | C | C57BL/6J | |
| Du et al., 2023 | CAA | PSY | i.p. 1x | 0,1 mg/kg | Antes da extinção | ↔ Durante extinção, ↔ 24 horas após extinção, ↔ 7 dias após extinção | ↔ | - | - | ↔ | - | - | M | C | C57BL/6J | |
| | | | | 0,5 mg/kg | Antes da extinção | ↓ Durante extinção, ↔ 24 horas após extinção, ↔ 7 dias após extinção | ↔ | - | - | ↔ | - | - | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|----------|----------|----------------------------|---------------|-----------------------|--|---|---|---|--------------------------|-------------|----------------------------|------|---|--------------------|---|---|
| | | | | 2,5 mg/kg | antes da extinção | ↓ Durante extinção, ↓↓ 24 horas após extinção, ↓↓ 7 dias após extinção | ↑ | - | | ↔ | - | - | | | | | |
| Catlow et al., 2013 | CAC | PSY | i.p. 1x | 0,1 mg/kg | 24 horas antes do CAC | ↔ Durante aquisição, ↓↓ final da extinção | ↑ | - | - | - | - | - | M | C | C57BL/6J | | |
| | | | | 0,5 mg/kg | 24 horas antes do CAC | ↔ Durante aquisição, ↓↓ final da extinção | ↑ | - | - | - | - | - | | | | | |
| | | | | 1 mg/kg | 24 horas antes do CAC | ↔ Durante aquisição, ↓ final da extinção | ↔ | - | - | - | - | - | | | | | |
| Jensen et al., 2019 | TCA, TNF | PSI, PSY | i.p. 1x | 0,5 mg/kg PSI | - | - | - | - | - | ↔ | ↔ | - | M | R | Flinders sensitive | | |
| | | | i.p. 1x | 2 mg/kg PSI | - | - | - | - | - | ↔ | ↔ | - | | | | | |
| | | | i.p. 1x | 2 mg/kg PSY | - | - | - | - | - | ↔ | ↔ | - | | | | | |
| | | | i.p. 1x | 3 mg/kg PSY | - | - | - | - | - | ↔ | ↔ | - | | | | | |
| | | | i.p. 1x/dia durante 3 dias | 3 mg/kg PSY | - | - | - | - | - | ↔ | ↔ | - | | | | | |
| | | | i.p. 1x | 10 mg/kg PSY | - | - | - | - | - | ↔ | ↔ | - | | | | | |
| Tylš et al., 2016 | TCA | PSY | Subcutânea 1x | 0,25 mg/kg | - | - | - | - | - | ↓↓ M - menor mobilidade | - | - | F, M | R | Wistar | | |
| | | | | | | | | | | ↓ FPE - menor mobilidade | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | ↓ FMD - menor mobilidade | | | | | | | |
| | | | | 1 mg/kg | - | - | - | - | - | - | - | ↓↓↓ M - menor mobilidade | | | | - | - |
| | | | | | | | | | | | | ↓ FPE - menor mobilidade | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | ↓↓ FMD - menor mobilidade | | | | | |
| | | | | 4 mg/kg | - | - | - | - | - | - | - | ↓↓↓↓ M - menor mobilidade | | | | - | - |
| | | | | | | | | | | | | ↓ FPE - menor mobilidade | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | ↓↓↓ FMD - menor mobilidade | | | | | |
| Moliner et al., 2023 | CAC | LSD | i.p. 1x | 0,1 mg/kg | Antes da extinção | ↓ Durante extinção, ↓ 3 dias após extinção, ↓ 4 semanas após extinção | ↑ | - | - | - | ↑ Mais nado | - | F, M | C | C57BL/6 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--|-----|---------|-------------------------------------|---------------------------------|---|---|---|------------------------------|---------------------------|-------|---|---|---|--------------|
| Gregori o et al., 2022 | Estresse de restrição crônica | LSD | i.p. | 5 µg/kg, 1x | - | - | - | - | ↔ NE | ↔ NE | ↔ NE | - | M | C | C57BL /6N |
| | | | | 15 µg/kg, 1x | - | - | - | - | ↔ NE | ↔ NE | ↔ NE | - | | | |
| | | | | 30 µg/kg 1x | - | - | - | - | ↔ NE | ↔ NE | ↔ NE | - | | | |
| | | | | 60 µg/kg 1x | - | - | - | - | ↔ NE | ↔ NE | ↔ NE | - | | | |
| | | | | 5 µg/kg, repetido (1x/dia, 7 dias) | - | - | - | - | - | ↔ EEST | - | - | | | |
| | | | | 15 µg/kg, repetido (1x/dia, 7 dias) | - | - | - | - | - | ↔ EST | - | - | | | |
| | | | | 30 µg/kg repetido (1x/dia, 7 dias) | - | ↓ | - | - | ↔ EST | ↑ Entradas no centro, EST | ↔ EST | - | | | |
| Pędzich et al., 2022 | CAA | DOI | i.p. 1x | 2 mg/kg | Antes da extinção | ↓ durante extinção, ↓24h após extinção, ↔ 3 semanas após extinção | ↔ | - | ↑ Entrada nos braços abertos | - | - | - | M | C | C57BL /6 |
| | | | icv 1x | 2,5 µg | Antes da evocação, sem extinção | ↓ Durante evocação | ↔ | - | - | - | - | - | | | |

Legenda: ↔ - Sem diferença em relação ao controle; ↓ - Diminuição; ↑ - Aumento; **AYA** - AYA; **AYA0,5** - 0,13 mg/kg em teor de DMT; 1,29 mg/kg em teor de HARM; 0,0855 mg/kg em teor de HARML; 0,165 mg/kg em teor de THH; **AYA1** - 0,26 mg/kg em teor de DMT; 2,58 mg/kg em teor de HARM; 0,171 mg/kg em teor de HARML; 0,33 mg/kg em teor de THH; **AYA2** - 0,52 mg/kg em teor de DMT; 5,16 mg/kg em teor de HARM; 0,342 mg/kg em teor de HARML; 0,66 mg/kg em teor de THH; **C** - Camundongo; **CA** - Condicionamento aversivo; **CAA** - Condicionamento aversivo auditório; **CAC** - Condicionamento aversivo contextual; **DMT** - Dimetilriptamina; **DOI** - 2,5-Dimetoxi-4-iodoanfetamina; **EST** - Estressado; **F** - Fêmea; **FMD** - Fêmeas em metaestro+diestro; **FPE** - Fêmeas em proestro + oestro; **HARM** - Harmina; **HARML** - Harmalina; **Icv** - Intracerebral; **i.p.** - Intraperitoneal; **LCE** - Labirinto em cruz elevado; **LSD** - Dietilamida do ácido lisérgico; **M** - Macho; **MDMA** - 3,4-metilenodioximetanfetamina; **NE** - Não estressado; **PSI** - Psilocina; **PSY** - Psilocibina; **R** - Rato; **Sp** - Espécie; **TCA** - Teste do campo aberto; **THH** - Tetrahydroharmina; **TNF** - Teste do nado forçado;

5 DISCUSSÃO

5.1 EFEITOS DOS PSICODÉLICOS NA NEUROPLASTICIDADE

A neuroplasticidade modulada por substâncias psicodélicas tem sido objeto de estudo em várias pesquisas, revelando uma complexidade significativa e, por vezes, resultados contraditórios. Esses estudos oferecem uma ampla gama de perspectivas sobre os efeitos dessas substâncias na neurogênese e na plasticidade do encéfalo. Neste contexto, a análise das descobertas provenientes de diversas pesquisas proporciona *insights* intrigantes, porém, muitas vezes, aparentemente contraditórios. Compreender como essas substâncias afetam o encéfalo não se limita apenas à dose, mas também depende de muitos fatores contextuais, temporais e moleculares. Essa compreensão detalhada é essencial para termos uma visão mais completa e exata dos efeitos neurobiológicos das substâncias psicoativas. Neste sentido, esta discussão pretende abordar a diversidade de resultados e as nuances dessas interações entre as substâncias psicodélicas e a plasticidade neuronal, bem como elucidar, quando possível, a compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes.

Um ponto de destaque é a relação entre a dose administrada e os efeitos observados. Por exemplo, a psilocibina exibiu efeitos variados conforme as doses utilizadas: doses mais baixas (0,1 mg/kg) demonstraram um aumento na neurogênese hipocampal, embora esse efeito não tenha atingido significância estatística, enquanto doses mais altas (1 mg/kg) resultaram em redução (Catlow *et al.*, 2013). Contudo, essa tendência não foi uniforme em todas as investigações, sugerindo uma complexidade na relação entre a dose e os resultados obtidos. Curiosamente, foi relatado um aumento marcante na formação de espinhos dendríticos no córtex pré-frontal medial em resposta a uma dose mais elevada (1 mg/kg) de psilocibina, além de constatar que essas mudanças neuroplásticas persistiram por até 1 mês após a administração. Além disso, o aumento na densidade dos espinhos dendríticos foi atribuído a uma taxa de formação mais alta, em vez de uma taxa de eliminação mais baixa, indicando que a psilocibina estimula a criação de novos espinhos em vez de simplesmente preservar os existentes por mais tempo (Shao *et al.*, 2021).

Acentuando ainda mais essa complexidade e contraste em relação a dose, a administração intraperitoneal de psilocibina em uma dose de 2,5 mg/kg teve um impacto significativo na neuroplasticidade do hipocampo, revertendo mudanças negativas induzidas

pelo condicionamento aversivo anteriormente aplicado nos camundongos, como redução na complexidade dendrítica e densidade de espinhos dendríticos, além de aumentar os níveis de proteínas associadas à neuroplasticidade, como BDNF e mTOR no hipocampo. Em conjunto com o aumento na neuroplasticidade do hipocampo, também foi identificada a ação da psilocibina em aspectos da neurogênese, onde a redução no número de células do hipocampo, induzida pelo condicionamento aversivo, foi revertida (Du *et al.*, 2023).

No estudo de Catlow e colaboradores, 2013, assim como no trabalho de DU e colaboradores., 2023, ambos utilizaram camundongos C57BL/6J e aplicaram o condicionamento aversivo seguido da administração aguda de psilocibina em doses variando de 0,1 a 2 mg/kg. No entanto, os resultados divergiram quanto aos efeitos da psilocibina sobre a plasticidade no hipocampo. Em Catlow e colaboradores, 2013, a dose mais alta de 1 mg/kg resultou na redução da plasticidade hipocampal. Por outro lado, em DU e colaboradores, 2023, a administração de uma dose ligeiramente maior, de 2 mg/kg, aumentou a plasticidade no hipocampo, além dos níveis de BDNF e mTOR, duas variáveis que não foram estudadas em Catlow e colaboradores, 2013. Essas discrepâncias destacam a complexidade na relação entre a dose administrada de psilocibina e seus efeitos específicos sobre a plasticidade, indicando que fatores como metodologia experimental, características individuais dos modelos animais e sensibilidade regional do encéfalo podem influenciar significativamente nos resultados observados.

A diferença nos protocolos de administração da psilocibina nos estudos de Catlow e colaboradores, 2013 e DU e colaboradores, 2023, pode contribuir para as discrepâncias nos resultados observados, especialmente em relação aos efeitos sobre a plasticidade no hipocampo. No estudo de Catlow e colaboradores, 2013, a psilocibina foi administrada antes do CAC. Isso significa que os camundongos receberam psilocibina antes de serem expostos ao estímulo aversivo. Neste contexto, os efeitos da psilocibina podem influenciar a forma como os animais percebem e aprendem a associar o estímulo aversivo, potencialmente afetando a consolidação da memória aversiva e a resposta subsequente no hipocampo. A administração prévia da psilocibina pode modificar a resposta neural ao condicionamento aversivo, alterando a plasticidade sináptica e outros processos neurobiológicos relacionados.

Por outro lado, no estudo de Du e colaboradores, 2023, a psilocibina foi administrada antes do treinamento de extinção. Nesse paradigma, os camundongos foram treinados previamente para associar um estímulo aversivo com uma resposta condicionada, e a extinção

envolve a exposição repetida ao estímulo sem o estímulo aversivo. A psilocibina administrada antes do treinamento de extinção pode ter efeitos diferentes sobre como os animais aprendem a extinguir ou modificar essa associação entre o estímulo neutro e aversivo. Isso pode afetar a plasticidade sináptica e os mecanismos de aprendizado e memória no hipocampo de maneira distinta da administração pré-CAC. Isso é refletido no resultado dos testes comportamentais. Quando a psilocibina foi administrada antes do CAC, não houve diminuição no comportamento de congelamento durante a etapa de aquisição, mas houve diminuição dessa resposta no final do treinamento de extinção. Já quando a psilocibina foi administrada após o condicionamento e antes da extinção, houve diminuição do congelamento durante o treinamento de extinção, assim como 24 horas após e 7 dias após a extinção, onde os camundongos eram expostos novamente ao contexto em que adquiriram a memória aversiva. Isso implica que a psilocibina não afeta diretamente a aquisição de memórias aversivas, mas pode atuar no processo de extinção delas. Essas variações metodológicas podem explicar, em parte, as discrepâncias observadas nos efeitos da psilocibina sobre processos neurobiológicos.

As divergências encontradas nos efeitos da psilocibina em relação a dose podem estar relacionadas à especificidade das áreas do encéfalo onde foram realizados os testes de quantificação e caracterização neuronal, além, das diferentes vias neurais ativadas e aos mecanismos moleculares envolvidos, como a ação do BDNF e a via mTOR. O aumento na expressão e atividade dessas proteínas parece estar associado a processos de plasticidade neural, o que aparenta ser importante para a reversão de alterações negativas, como a diminuição da arborização dendrítica, induzidas por estresse ou outros fatores. Outra evidência de que a relação entre os resultados observados e as áreas encefálicas estudadas é a relação dose-dependente observada no aumento de c-Fos no córtex pré-frontal, onde doses baixas e altas (0,5 até 20 mg/kg) aumentaram a expressão de c-Fos no córtex pré-frontal, mas não no hipocampo (Jefsenet *al.*, 2020)

Além da dose, outro fator que aparenta influenciar a resposta comportamental e de neuroplasticidade é o tipo de administração: crônica ou aguda. A dose crônica de LSD de 30 µg/kg, administrada via intraperitoneal uma vez ao dia durante 7 dias em camundongos aumentou a neuroplasticidade e preveniu a redução de espinhos dendríticos no córtex pré-frontal medial, causada pela exposição ao condicionamento aversivo. Essa administração crônica não apenas estimulou a neurogênese, mas também mostrou efeitos positivos nos comportamentos relacionados à ansiedade induzida pelo estresse, evidenciado por maiores entradas no centro do TCA, sugerindo uma ligação entre os efeitos observados a nível neuronal

e as respostas comportamentais dos camundongos. Em contrapartida, a administração aguda, incluindo da dose de 30µg/kg, não causou diferenças significativas na neuroplasticidade ou no desempenho do TCA dos camundongos (Gregorio *et al.*, 2022).

Curiosamente, estudos *in vitro* com células corticais demonstraram um efeito oposto ao da psilocibina. Foi constatado que a administração aguda de LSD e psilocibina em células corticais de ratos (na concentração de 10 µM (LY *et al.*, 2020), 30 µg/kg (Gregorio *et al.*, 2022) ou 100 nM (Moliner *et al.*, 2023) foi capaz de promover neuroplasticidade *in vitro*, aumentando a dendritogênese, espinogênese e sinaptogênese de culturas de células do hipocampo (Moliner *et al.*, 2023) e córtex pré-frontal (LY *et al.*, 2020; Gregorio *et al.*, 2022). Este processo de plasticidade parece englobar uma fase inicial de ativação do receptor TrkB pelo BDNF, seguida por uma fase de desenvolvimento e maturação que envolve os receptores AMPA e a via mTOR (Ly *et al.*, 2020), uma vez que foi constatado o aumento de mRNA e proteína de BDNF (MOLINER *et al.*, 2023), mesmo na ausência das substâncias administradas (Ly *et al.*, 2020). Isso sugere que essas substâncias podem induzir mudanças duradouras na expressão gênica relacionada à plasticidade neuronal, mesmo na ausência do LSD. Os resultados sobre os efeitos do LSD sobre a plasticidade são bem congruentes entre si, não apresentando discrepâncias, e também não parecem depender da espécie, uma vez que resultados semelhantes foram observados em células obtidas tanto de ratos quanto camundongos.

Enfatizado o potencial das substâncias psicodélicas na promoção da neuroplasticidade e neurogênese, estudos *in vitro* e *in vivo* envolvendo os alcaloides e a DMT presentes na AYA, observaram aumento significativo na formação de novos neurônios, na arborização dendrítica e diferenciação neuronal no hipocampo, sugerindo impacto positivo dessas substâncias sobre a plasticidade neuronal (Morales-García *et al.*, 2017; Morales-García *et al.*, 2020). Suportando esses resultados, foi evidenciado que uma única dose de DMT aumentou significativamente a proliferação celular no hipocampo ventral de camundongos. Além disso, observou-se uma maior complexidade nas árvores dendríticas dos novos neurônios formados após a administração do 5-MeO-DMT (uma substância encontrada em algumas espécies de anuros, semelhante à DMT), reforçando o impacto positivo desse composto na diferenciação neuronal (Lima Da Cruz *et al.*, 2018). O aumento em níveis de c-Fos (Pic-Taylor *et al.*, 2015) e BDNF (Colaço *et al.*, 2020) na formação hipocampal observado após uma administração de AYA enfatiza o efeito dessa substância e sua composição sobre neuroplasticidade no hipocampo, não ocorrendo discrepâncias entre os resultados observados.

A literatura revela resultados discrepantes no caso da MDMA, apontando para efeitos negativos na plasticidade neuronal e neurogênese, o que vai de acordo com a já conhecida neurotoxicidade dessa substância quando administrada em doses elevadas (Jahanshahi *et al.*, 2013, Karimi; Jahanshahi; Golalipour, 2014, Soleimani ASL *et al.*, 2020). Porém, é intrigante observar que, mesmo com o aumento na expressão de marcadores associados à neuroplasticidade, como BDNF, c-Fos e Arc, não houve promoção correspondente na formação de novos neurônios ou outras mudanças associadas à plasticidade neuronal. Esses resultados não parecem indicar uma relação dose-dependente, uma vez que todas as doses de MDMA administradas apresentaram impactos negativos na plasticidade, apesar de afetar positivamente a expressão de seus marcadores, sugerindo uma complexidade ainda maior na compreensão dos efeitos dessas substâncias no contexto da neurogênese e da neuroplasticidade (Abad *et al.*, 2019; Mouri *et al.*, 2017; Young *et al.*, 2015).

A neurotoxicidade induzida pela MDMA pode comprometer a viabilidade dos neurônios, mesmo que temporariamente aumente a expressão de marcadores de plasticidade. Embora a MDMA possa aumentar a expressão de marcadores como BDNF, c-Fos e Arc, isso não se traduz necessariamente em benefícios funcionais para a plasticidade neuronal. No contexto da MDMA, a grande liberação de serotonina que essa substância causa é um dos principais mecanismos responsáveis pelos seus efeitos neurotóxicos. Enquanto a serotonina pode ter efeitos positivos em certas circunstâncias, como na promoção da sobrevivência neuronal e na regulação do BDNF, em condições de excesso (como na administração de MDMA), ela pode contribuir para processos neurotóxicos, incluindo apoptose neuronal e danos estruturais. A sobrecarga de serotonina pode estar associada não apenas à ativação excessiva de receptores serotoninérgicos, mas também à geração de metabólitos secundários que afetam células neuronais (Costa; Gołembiowska, 2022) que, por sua vez, contribuem para os efeitos neurotóxicos da droga.

Por último, o DOI, apesar de ter sido investigado em apenas dois estudos, apresentou resultados consistentes. Tanto em experimentos conduzidos *in vivo* quanto em culturas celulares *in vitro*, a administração de DOI aumentou a expressão de BDNF, c-Fos e Arc no neocórtex e c-Fos na amígdala. Estes resultados foram observados tanto em ratos (Desouza *et al.*, 2021) quanto camundongos (Pędzich *et al.*, 2022).

Em 2023, o trabalho de Vargas e colaboradores demonstrou que os psicodélicos (DMT e psilocina) são capazes de acessar e ativar uma população intracelular de receptores 5-HT_{2A} em neurônios corticais de ratos e camundongos, levando a um aumento na complexidade da

árvore dendrítica e na densidade de espinhos dendríticos. Esses efeitos foram bloqueados por antagonistas impermeáveis à membrana ou deleção genética desses receptores 5-HT_{2A}. Da mesma forma, a serotonina, quando foi importada para o ambiente intracelular através do processo de eletroporação, uma técnica que aumenta a permeabilidade da membrana a substâncias que normalmente não conseguem atravessar ela, também foi capaz de se ligar nesse receptor e promover mudanças neuroplásticas. Esse fenômeno ressalta a diversidade de mecanismos subjacentes aos efeitos das substâncias psicodélicas no contexto neurobiológico, uma vez que ao utilizar diversas substâncias, além da própria serotonina, demonstra que receptores 5-HT_{2A} intracelulares atuam na mediação das respostas neuroplásticas induzida por essas substâncias.

A hipótese de que podem existir ligantes endógenos para os receptores 5-HT_{2A}, que não sejam a serotonina, sugere um potencial terapêutico significativo para o desenvolvimento de fármacos que possam atuar especificamente nesses receptores. Ao contrário dos antidepressivos tradicionais, como os ISRS, que não têm afinidade por esses receptores e operam principalmente aumentando a disponibilidade de serotonina na sinapse, medicamentos direcionados aos receptores 5-HT_{2A} intracelulares poderiam oferecer vantagens distintas, como induzir mudanças rápidas e duradouras na neuroplasticidade, reduzir a necessidade de uso contínuo de medicamentos, e potencialmente oferecer uma nova abordagem para o tratamento de condições psiquiátricas resistentes.

Em todos esses estudos, ratos e camundongos de diferentes linhagens e idades foram utilizados, houve uma consistência no padrão de resposta aos psicodélicos utilizados, independentemente das diferenças genéticas entre os animais. Não foram observados efeitos significativos do sexo dos indivíduos nas disparidades relacionadas à neurogênese. As variáveis que se mostraram mais relevantes, como discutido anteriormente, foram a dose e via de administração dessas substâncias aos roedores. Seja administrada de forma aguda ou crônica, a dose das substâncias psicodélicas revelou diferenças nos efeitos observados na neurogênese e plasticidade.

Os estudos analisados revelam uma gama complexa de respostas neurogênicas à administração de psicodélicos. Essas respostas variam não apenas entre diferentes tipos de psicodélicos, mas também em relação às doses utilizadas. A variação nas doses de psicodélicos demonstrou resultados divergentes, onde doses mais baixas podem induzir neurogênese, enquanto doses mais altas podem resultar na redução significativa ou ausência de efeitos na formação ou diferenciação de novos neurônios. Curiosamente, a MDMA, apesar de exercer uma neurotoxicidade evidente e já bem estabelecida (Jahanshahi *et al.*, 2013; Karimi;

Jahanshahi; Golalipour, 2014; Soleimani Asl *et al.*, 2020), acaba por aumentar a expressão dos marcadores de plasticidade, como c-Fos , ARC e BDNF (Young *et al.*, 2015; Mouri *et al.*, 2017; Abad *et al.*, 2019).

A diversidade de respostas neurogênicas também está correlacionada com a ativação de diferentes vias e mecanismos moleculares. Os estudos sugerem que os efeitos dos psicodélicos na neuroplasticidade estão associados à modulação de diferentes vias neuroquímicas, como BDNF, TrkB, mTOR e, como esperado, ativação de receptores 5-HT_{2A}. O estudo de Vargas e colaboradores, em especial, abre portas para novas possibilidades do mecanismo de ação dessas substâncias sobre os receptores 5-HT_{2A} intracelulares. Ao contrário da serotonina, o principal ligante endógeno do receptor 5-HT_{2A}, os psicodélicos possuem propriedades físico-químicas permitem atravessar as membranas celulares. Essa capacidade permite que os psicodélicos interajam com os receptores 5-HT_{2A} intracelulares, uma população de receptores que a serotonina, não consegue acessar. Esta distinção explica por que os psicodélicos podem induzir alterações neuroplásticas significativas que a serotonina não conseguiria, apesar de ambos possuírem afinidade pelo mesmo tipo de receptor. Consequentemente, o estudo dos psicodélicos não apenas elucidam novos mecanismos de ação a nível celular, mas também traz novas perspectivas para o desenvolvimento de fármacos que exploram a existência receptores intracelulares para exercer efeitos terapêuticos. O conceito de viés de localização introduzido por este trabalho oferece uma nova perspectiva sobre como diferentes ligantes podem ativar o mesmo receptor, mas levar a respostas celulares distintas.

5.2 EFEITOS DOS PSICODÉLICOS NO COMPORTAMENTO

Como exposto anteriormente, a investigação dos efeitos de substâncias psicodélicas em modelos animais requer uma abordagem multifacetada que englobe tanto aspectos neurobiológicos quanto comportamentais. Os testes comportamentais desempenham um papel crucial nesse contexto, permitindo a avaliação dos efeitos dessas substâncias em uma variedade de comportamentos relevantes para a compreensão dos seus mecanismos de ação e potenciais aplicações terapêuticas. Esses testes são utilizados para analisar diferentes aspectos do comportamento animal, como ansiedade, aprendizado, memória e depressão, e são frequentemente utilizados em estudos pré-clínicos para investigar os efeitos de diversas substâncias. No caso dos psicodélicos, os testes comportamentais são fundamentais para elucidar como eles influenciam o comportamento de animais submetidos a protocolos de estresse e outras condições. Assim, a integração de abordagens comportamentais e

neurobiológicas é essencial para compreender o funcionamento dessas substâncias e seu potencial terapêutico. Os estudos revisados utilizaram uma variedade de testes comportamentais e condicionamentos para avaliar os efeitos dos psicodélicos revisados em roedores, como o CAC, TCA, LCE e TNF. Cada teste aborda aspectos específicos do comportamento animal, proporcionando diferentes entendimentos sobre os efeitos dessas substâncias em diferentes contextos comportamentais.

Iniciando com a MDMA, é observado que doses moderadas da substância (1,25 mg/kg e 2,5 mg/kg) produziram atenuação significativa dos comportamentos relacionados à ansiedade em ratos. Esta atenuação foi manifestada pelo prolongamento do tempo nos braços abertos do LCE. Contrariamente, doses mais elevadas de MDMA (5 mg/kg e 10 mg/kg) resultaram no aumento acentuado dos comportamentos de risco observados nos ratos (Karimi; Jahanshahi; Golalipour, 2014), demonstrado por um tempo menor na exploração dos braços abertos do LCE. Estes resultados demonstram um padrão discernível de efeitos da MDMA sobre o comportamento, seguindo uma relação dose-dependente entre a dose e os comportamentos relacionados à ansiedade, que resulta em um padrão de U invertido. Enquanto as doses moderadas (1,25 e 2,5 mg/kg) demonstram um efeito ansiolítico, com maior tempo nos braços abertos do LCE, as doses mais elevadas (5 e 10 mg/kg) exibiram uma tendência oposta, exacerbando os comportamentos relacionados à ansiedade. Este fenômeno sugere a presença de uma interação entre a dose da substância e seus efeitos no comportamento de ratos submetidos ao LCE. Além disso, como exposto anteriormente, foi observado que todos os ratos tratados com a MDMA, houve efeito negativo na neuroplasticidade, evidenciado através do aumento do número de células apoptóticas no hipocampo em todas as doses (Karimi; Jahanshahi; Golalipour, 2014).

Os efeitos do MDMA também parecem demonstrar uma relação entre dose administrada e os efeitos neurotóxicos e comportamentais. Dessa forma, as doses mais baixas (de 1,25 a 2,5 mg/kg), podem aumentar os níveis de serotonina a um ponto onde há uma redução de comportamentos relacionados à ansiedade sem causar efeitos neurotóxicos significativos. No entanto, doses mais altas (5 e 10 mg/kg) podem levar a uma liberação excessiva de neurotransmissores, resultando em neurotoxicidade e exacerbção de comportamentos relacionados à ansiedade. A redução dos comportamentos relacionados à ansiedade com doses mais baixas de MDMA pode ser atribuído ao aumento moderado dos níveis de serotonina. No entanto, mesmo em doses mais baixas, pode haver um certo grau de neurotoxicidade que, ao longo do tempo, resulta em apoptose celular. É possível que o impacto ansiolítico inicial seja

mais perceptível do que os efeitos neurotóxicos que se desenvolvem mais lentamente, como demonstrado pela dose de 2,5 mg/kg, que foi a que mais ocasionou entradas e tempo gasto nos braços abertos no LCE, e mesmo assim causou efeitos neurotóxicos.

Em ratos submetidos ao CAA e CAC, existe uma relação dose-dependente entre a MDMA e seus efeitos nas respostas aversivas, consolidação e reconsolidação da memória. A dose de 3 e 5 mg/kg administradas antes da extinção reduzem o congelamento durante a sessão de extinção, mas prejudicam a memória de extinção após 24 horas, evidenciado pelo aumento de congelamento nesse período. Apesar disso, não demonstram efeitos a longo prazo. Isso sugere que essa dose exibe efeitos ansiolíticos, mas não necessariamente contribui para a retenção da extinção a longo prazo, podendo prejudicar a mesma em uma janela de tempo menor. Porém quando administrada durante a reconsolidação, a MDMA parece ter seu efeito não somente dependente da dose, mas também do tipo de condicionamento aplicado. As doses de 3 e 5 mg/kg administradas durante a reconsolidação no CAA exacerbam o congelamento 24 horas após a reconsolidação, mas esse efeito se perde após 7 dias. Já quando administradas no CAC, essas mesmas doses reduzem o congelamento 24 horas após a reconsolidação, e a dose de 5 mg/kg consegue reter esse efeito a longo prazo, enquanto a de 3 mg/kg não consegue (Hake *et al.*, 2019).

Esses efeitos variados do MDMA em relação ao tipo de condicionamento aplicado poderiam ser explicados pelos diferentes mecanismos neurais envolvidos na formação de memórias aversivas no CAC e CAA. A amígdala é a estrutura chave para ambos CAC e CAA, pois medeia a aquisição, consolidação e expressão de memórias aversivas (Goosens, 2001), porém para o CAC, o hipocampo, uma estrutura envolvida na memória espacial e navegação, desempenha um papel na codificação e associação entre o contexto e o EI (Maren, 2001), enquanto para o CAA o a amígdala e o córtex auditivo, uma estrutura envolvida no processamento de sons, desempenha um papel na associação entre o estímulo sonoro e o EI. Apesar de não ser necessário para a aquisição do CAA, ele desempenha um papel na consolidação e expressão de memórias aversivas de longo prazo (Weinberger, 2004). Estudos sobre neuroplasticidade já demonstraram que a MDMA pode afetar a amígdala e o hipocampo de diferentes maneiras, o que poderia estar envolvido nas diferentes formas de condicionamento aversivo. Por exemplo, a MDMA é capaz de aumentar mRNA de BDNF, c-Fos e Arc na amígdala e hipocampo (Mouri *et al.*, 2017; Abad *et al.*, 2019), apesar de ter efeitos negativos na plasticidade estrutural dessas regiões (Jahanshahi *et al.*, 2013; Soleimani Asl *et al.*, 2020). Dessa forma, o tipo de condicionamento utilizado e a maneira como a MDMA afeta a

neuroplasticidade nessas regiões podem estar relacionados a variação dos resultados frente a diferentes tipos de condicionamento.

Uma dose mais alta, como a 10 mg/kg, revela um padrão mais complexo e inconsistente (Hake *et al.*, 2019), podendo ser atribuído a uma maior perturbação da função monoaminérgica normal causada pela MDMA, que poderia afetar tanto a formação da memória de extinção quanto a estabilidade das memórias reconsolidadas. A redução no comportamento de congelamento observada com essas doses durante a extinção sugere que a MDMA pode facilitar a aprendizagem inicial de extinção ou que possui efeitos tipo-ansiolíticos. No entanto, o aumento subsequente no comportamento de congelamento 24 horas depois na dose de 10 mg/kg aponta para uma evocação da memória de extinção prejudicada, que não persiste após 7 dias.

Os efeitos diferenciais observados podem derivar de sensibilidades variadas dessas regiões encefálicas ao MDMA em diferentes doses e estágios do processamento da memória aversiva, ou ser atribuído a diferenças nos protocolos experimentais, uma vez que diferentes estruturas encefálicas estão envolvidas na aquisição de memórias aversivas através do CAC e CAA, e considerando que os resultados foram diferentes para esses dois condicionamentos, essas diferenças podem ter alterado o resultado.

Contrastando com esses resultados, a administração de 7,8 mg/kg de MDMA, uma dose alta, antes do treinamento de extinção, em camundongos facilita a extinção da memória aversiva, ao mesmo tempo que reduz comportamentos associados à ansiedade, como evidenciado pelo congelamento dos animais quando expostos ao estímulo condicionado (Young *et al.*, 2015; Young *et al.*, 2017). Além disso, o receptor 5-HT_{2A} e o transportador de serotonina (SERT) desempenham papéis significativos. A inibição do SERT parece abolir o efeito da MDMA na extinção da memória aversiva, enquanto o antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} interrompe esse efeito potencializador.

A inibição do SERT poderia impedir os efeitos da MDMA devido ao mecanismo de ação da MDMA, que depende do SERT para aumentar os níveis de serotonina (Young *et al.*, 2017). A MDMA atua predominantemente aumentando a liberação de serotonina, além de inibir a sua recaptção, pois inverte o fluxo do SERT para realizar a liberação de serotonina do citosol do neurônio. Em condições normais, o SERT normalmente transporta a serotonina da sinapse de volta para os neurônios pré-sinápticos. Além disso, a MDMA depende do SERT para ser transportado para dentro do neurônio, onde vai ocasionar a liberação da serotonina das vesículas para o citosol, e conseqüentemente para a sinapse. Sem a ação do SERT, a MDMA não consegue promover essa liberação, o que poderia afetar os efeitos dessa substância frente a

extinção da memória aversiva e na redução dos comportamentos relacionados à ansiedade. Dessa forma, os resultados destacam uma intrincada interação entre a MDMA e os sistemas serotoninérgicos na modulação da memória aversiva e de comportamentos relacionados à ansiedade.

Os efeitos variáveis do MDMA em ratos submetidos ao CAC e CAA também podem ser atribuídos a vários fatores como *timing* da administração (antes da extinção ou durante a reconsolidação) e o tipo específico de condicionamento aversivo utilizado (CAA ou CAC). Os comportamentos aversivos e relacionados à ansiedade nos roedores também podem ser influenciados por várias vias neuroquímicas. A MDMA tem a capacidade de aumentar a liberação de neurotransmissores, como a serotonina e noradrenalina, que desempenham um papel importante na regulação desses comportamentos. Em doses mais baixas, o aumento da atividade serotoninérgica poderia levar a uma redução de comportamentos aversivos, enquanto em doses mais altas, outros efeitos, como a liberação de noradrenalina, podem predominar, o que poderia resultar na exacerbação em comportamentos aversivos. Por exemplo, a noradrenalina está envolvida na resposta ao estresse e na ativação do sistema nervoso simpático, relacionado a comportamentos de luta e fuga (Tank; Lee Wong, 2015). Em doses elevadas, o aumento da noradrenalina poderia levar a respostas à manifestadas como comportamentos relacionados à ansiedade. Além disso, é possível que diferentes doses de MDMA afetem diferentes subpopulações de receptores ou sistemas neurais de maneiras distintas. Por exemplo, em doses mais baixas, a liberação de serotonina e ativação dos receptores serotoninérgicos pode ser mais proeminente, levando a efeitos tipo-ansiolíticos. No entanto, como a MDMA atua sob todas as monoaminas, e não apenas serotonina, e em doses mais altas, outros sistemas, como o sistema dopaminérgico ou noradrenérgico, podem ser ativados de forma mais proeminente, o que poderia resultar em diferenças no comportamento, como exacerbação dos comportamentos aversivos.

No caso da AYA, os resultados revelam uma certa ambiguidade. O tratamento oral com AYA não demonstra diferenças significativas nos comportamentos de ratos no LCE, evidenciado pelo fato de que doses de AYA 0,5 (0,13 mg/kg em teor de DMT), AYA 1 (0,26 mg/kg em teor de DMT) e AYA 2 (0,52 mg/kg em teor de DMT), não alteraram o número de entradas nos braços abertos ou fechados, nem o tempo neles. Porém no TCA, a dose equivalente de AYA 0,5 reduz a exploração da área central e diminui a mobilidade geral de ratos machos, indicando um efeito tipo-ansio gênico, apesar de não ter sido um resultado com significância estatística. Essa mesma dose aumenta os níveis de BDNF em fêmeas, sem alterar seu

comportamento. Essas discrepâncias podem ser atribuídas a várias variáveis experimentais, como diferenças na fisiologia e na resposta hormonal entre machos e fêmeas (Colaço *et al.*, 2020). Essas diferenças podem estar relacionadas a diferentes taxas de metabolização dos componentes da AYA entre machos e fêmeas, ou relacionados a respostas hormonais e a fase do ciclo estral que as fêmeas se encontram. Indo de acordo com esses resultados, a AYA administrada em uma dose de 60 e 120 mg/kg (contendo 0,24 e 0,48 mg/kg de DMT, respectivamente) também não apresenta efeitos ansiolíticos ou locomotores no LCE (Daneluz *et al.*, 2022).

Apesar disso, as doses de 60, 120 e 240 mg/kg (contendo 0,24, 0,48, e 0,96 mg/kg de DMT, respectivamente), em ratos submetidos a um paradigma de CAC, não demonstram efeitos significativos sobre a aprendizagem da memória de extinção, nem sobre comportamentos de congelamento associados à ansiedade. As únicas discrepâncias em relação ao grupo controle foram observadas com as doses de 60 e 120 mg/kg: A dose de 60 mg/kg prejudicou a reconsolidação da memória aversiva quando administrada 20 minutos antes ou 3 horas após a evocação da memória. Além disso, impediu o restabelecimento da memória aversiva após 22 dias, enquanto a dose de 120 mg/kg demonstrou uma tendência a prejudicar a reconsolidação da memória aversiva quando administrada 20 minutos antes da evocação da memória, porém não quando administrada 3 horas depois (Daneluz *et al.*, 2022). Embora os resultados de Daneluz e colaboradores, 2022 não tenham demonstrado efeitos em comportamentos relacionados à ansiedade no LCE, o que vai de acordo com os resultados de Colaço e colaboradores, 2020, as doses baixas de AYA mostraram interferência específica na memória aversiva, parecendo interferir nos estágios iniciais e finais da reconsolidação, ou seja, a AYA não facilita a extinção da memória aversiva, mas interfere na sua reconsolidação, uma vez que a diminuição do tempo de congelamento foi observada apenas 24 horas após a evocação da memória aversiva, e não durante

Já em doses contendo uma concentração maior de DMT, foi constatado que doses agudas de 4,5 e 9 mg/kg diminuíram a mobilidade de ratos fêmeas nos testes de LCE e no TCA, ao mesmo tempo em que aumentou a mobilidade dos ratos no TNF (Pic-Taylor *et al.*, 2015). Isso sugere que a AYA pode ter um efeito tipo-antidepressivo, pois os ratos demonstraram menos imobilidade e menor exploração dos braços abertos do que os controles. No entanto, esse efeito pode também refletir uma redução geral da atividade locomotora induzida por essas substâncias, não necessariamente um efeito tipo-antidepressivo. Porém, corroborando com o efeito antidepressivo, no TNF os ratos exibiram mais atividade de natação,

comportamento associado com resiliência e efeito antidepressivo em modelos animais de depressão.

Já foi demonstrado que a serotonina pode atuar no hipocampo na modulação da reconsolidação da memória aversiva (Schmidt *et al.*, 2017) através da interação com receptores 5-HT5A, 5-HT6 e 5-HT7, o que é curioso uma vez que os psicodélicos são primariamente agonistas do receptor 5-HT2A, e que a serotonina sozinha não consegue produzir efeitos estruturais na neuroplasticidade (Ly *et al.*, 2018). Embora os psicodélicos não necessariamente atuem aumentando os níveis de serotonina, o estudo de Colaço e colaboradores, 2020 encontrou maiores níveis de serotonina após a administração oral de AYA. Dessa forma, embora não tenha sido investigado os níveis de serotonina ou marcadores de plasticidade no estudo de Daneluz e colaboradores, 2022, é possível que tenha ocorrido um aumento nos níveis dessa monoamina, e conforme o estudo de Schmidt e colaboradores, 2017, a serotonina tenha afetado a reconsolidação da memória aversiva através da interação com receptores 5-HT5A, 5-HT6 e 5-HT7. Além desses resultados, vários estudos sobre neuroplasticidade evidenciaram o efeito da DMT e as β -carbolinas presentes na AYA/DMT na expressão de c-Fos e BDNF na amígdala (Pic-Taylor *et al.*, 2015) e na diferenciação, proliferação (Morales-García *et al.*, 2017; Morales-García *et al.*, 2020), maturação e arborização dendrítica no hipocampo (Lima Da Cruz *et al.*, 2018), reforçando que essa região encefálica pode estar envolvida em processos de reconsolidação.

A interferência da AYA na reconsolidação da memória aversiva pode ser atribuída aos seus efeitos na neuroplasticidade. A neuroplasticidade promovida pela AYA pode interferir nos mecanismos que atuam nas etapas finais da reconsolidação na atenuação das memórias aversivas, uma vez que os efeitos no congelamento de ratos submetidos ao CAC eram observados a longo prazo (22 dias após a evocação), e não imediatos (24 horas após evocação). Estudos indicam que o tratamento com AYA pode aumentar a expressão de c-Fos e BDNF em regiões encefálicas cruciais como o hipocampo e a amígdala (Pic-Taylor *et al.*, 2015). Além disso, a AYA promove a diferenciação, proliferação (Morales-García *et al.*, 2017), maturação e arborização dendrítica no hipocampo (Lima Da Cruz *et al.*, 2018). Esses efeitos sugerem que a AYA pode influenciar positivamente a plasticidade. O aumento de c-Fos e BDNF no hipocampo e na amígdala poderia estar relacionado aos efeitos antidepressivos observados no TNF. No entanto, a complexidade dessas interações pode explicar por que esses efeitos não se traduzem diretamente em mudanças comportamentais nos testes de LCE e TCA (Pic-Taylor *et al.*, 2015). Além disso, contrastando com os resultados de Daneluz e colaboradores, 2022, foi

evidenciado que tratamento com AYA facilitou a extinção da memória aversiva sem ratos sem afetar os comportamentos relacionados à ansiedade ou a atividade exploratória em ratos submetidos ao LCE (Werle *et al.*, 2024), apesar de que os resultados relacionados ao LCE vão de acordo com os resultados encontrados por Colaço e colaboradores, 2020, em ratos submetidos ao mesmo teste.

As diferenças observadas nos efeitos da AYA em ratos machos e fêmeas podem ser atribuídas às diferenças fisiológicas e hormonais inerentes entre os sexos. Em geral, ratos machos e fêmeas têm sistemas endócrinos diferentes, o que pode levar a variações na forma como seus organismos respondem a certas substâncias. Por exemplo, o sistema límbico, que desempenha regula os comportamentos afetivos, apresenta diferenças sexuais em seu desenvolvimento e maturação em roedores (Premachandran; Zhao; Arruda-Carvalho, 2020). Além disso, os receptores de estrogênio, que fazem parte do sistema de resposta hormonal, têm perfis diferentes em ratos machos e fêmeas (Hutson *et al.*, 2019). Isso pode resultar em respostas diferentes entre machos e fêmeas em relação a estrógenos. O receptor mineralocorticoide exibe um perfil diferente de acordo com o sexo. Em ratos machos, foi observada uma afinidade entre o ligante e o receptor maior do que em fêmeas, o que pode influenciar como os hormônios de estresse, como a corticosterona, afetam cada sexo (HORST *et al.*, 2011). Essas diferenças biológicas podem levar a respostas comportamentais e neurobiológicas variadas a substâncias como a AYA, como evidenciado pelo aumento de BDNF no apenas no hipocampo de fêmeas e não de machos, no aumento de monoaminas em todos os ratos tratados com AYA devido a ação das β -carbolinas presentes no chá/mistura, que são inibidoras da MAO (Colaço *et al.*, 2020), ou como em um estudo recente, onde a AYA demonstrou auxiliar na redução da resposta aversiva tanto em ratos machos quanto em fêmeas, através da interação com receptores 5-HT1A e 5-HT2A no córtex infralímbico, resultando em uma facilitação da extinção da memória aversiva e sua retenção em ambos os sexos (Werle *et al.*, 2024).

Sobre o aumento de c-Fos e BDNF no hipocampo e na amígdala, estes poderiam estar relacionados aos efeitos antidepressivos observados no TNF (Pic-Taylor *et al.*, 2015). No entanto, a complexidade dessas interações pode explicar por que esses efeitos não se traduzem diretamente em mudanças comportamentais nos testes de LCE (Pic-Taylor *et al.*, 2015; Colaço *et al.*, 2020; Werle *et al.*, 2024), TNF e TCA (Pic-Taylor *et al.*, 2015).

O DOI, por sua vez, parece apresentar um perfil mais consistente como potencial ansiolítico. Camundongos que receberam administração de 2 mg/kg de DOI por via intraperitoneal demonstram um aumento nas entradas e tempo nos braços abertos do LCE,

indicando uma redução de comportamentos similares à ansiedade em camundongos. Além disso, o DOI quando administrado antes do treinamento de extinção após o CAA, reduz o congelamento durante a extinção e até 24 horas depois, mas esse efeito se perde 3 semanas após. Isso indica um efeito tipo-ansiolítico, uma vez que não afeta a consolidação da memória de extinção. Também foi constatado um aumento na expressão de c-Fos na amígdala com a mesma dose, e que a administração direta de DOI (2,5 µg) na amígdala antes da evocação, suprime o congelamento durante a evocação da memória aversiva, corroborando com um efeito tipo-ansiolítico (Pędzich *et al.*, 2022). A observação de que o congelamento reduzido durante o treinamento de extinção não persistiu quando testado novamente, sugere que o congelamento reduzido poderia ser atribuído a um efeito amnésico do DOI. Se os camundongos não se lembrassem do contexto aversivo durante o treinamento de extinção devido a um efeito amnésico do DOI, isto explicaria por que exibiram comportamento de congelamento quando testados novamente após o treino de extinção. Em outras palavras, o DOI pode ter interferido na evocação ou expressão da memória aversiva durante o treinamento de extinção, mas não afetou a consolidação dessa memória. O aumento da expressão de c-Fos na amígdala após a administração de DOI indica que esta região do enéfalo está envolvida nos efeitos comportamentais observados. A amígdala é conhecida pelo seu papel na modulação de respostas aversivas, e a supressão do comportamento de congelamento após a administração local de DOI apoia a ideia de que os efeitos do DOI são mediados através da sua ação na amígdala.

Além dessa alteração no comportamento, a administração intraperitoneal de DOI em doses de 8 mg/kg e 10 µM em ratos e em culturas celulares *in vitro* (Desouza *et al.*, 2021) resulta em um aumento significativo na expressão de BDNF, Arc e c-Fos no neocórtex e aumento de mRNA de BDNF, Arc e c-Fos nas culturas *in vitro* (Desouza *et al.*, 2021). A distribuição do padrão de expressão de c-Fos coincide amplamente com a distribuição dos receptores 5-HT_{2A}, indicando assim o papel desses receptores nos efeitos comportamentais e neurobiológicos induzidos pelo DOI. Este vínculo é reforçado pelo fato de que a administração (*in vivo* e *in vitro*) de antagonistas 5-HT_{2A} e camundongos com supressão genética desse receptor não exibiram alterações nos testes comportamentais nem nos níveis de proteínas relacionadas à plasticidade, corroborando ainda mais essa associação (Pędzich *et al.*, 2022; Desouza *et al.*, 2021).

O aumento na expressão de BDNF, Arc e c-Fos no neocórtex após a administração de DOI pode estar relacionado aos efeitos ansiolíticos observados, pois essas proteínas

desempenham papéis na plasticidade neuronal, podendo modular circuitos neuronais associados à ansiedade. A expressão de c-Fos na amígdala indica uma ativação neuronal nesta região. A supressão do comportamento de congelamento após a administração local de DOI na amígdala sugere que os efeitos ansiolíticos do DOI são mediados, pelo menos em parte, através da sua ação nesta estrutura. Já a interferência do DOI na evocação ou expressão da memória aversiva pode ser explicada pela sua ação nos circuitos neurais da amígdala e pelo aumento de proteínas como Arc e c-Fos, que estão envolvidas na modulação de respostas sinápticas. A ativação dos receptores 5-HT_{2A} pelo DOI e o consequente aumento da expressão de proteínas no neocórtex podem alterar a dinâmica neuronal e a plasticidade, influenciando a formação e evocação de memórias consolidadas durante o CAA.

A psilocibina (2,5 mg/kg, i.p.) é capaz de reduzir a porcentagem do tempo de congelamento durante o treinamento, teste, evocação e renovação de extinção da memória aversiva em camundongos submetidos a paradigmas de CAC, enquanto no TCA não foi observado nenhuma diferença em relação ao grupo controle. Além disso, a psilocibina reverteu as reduções na complexidade dendrítica, na densidade e crescimento das espinhas dendríticas no córtex frontal medial e nos níveis de BDNF e mTOR no hipocampo, os quais foram diminuídos pelo condicionamento aversivo (Du *et al.*, 2023).

Condizente com os resultados observados no TCA em camundongos, a psilocina (0,1; 0,5 e 2 mg/kg, i.p.) e psilocibina (2; 3 e 10 mg/kg i.p.) não exercem efeitos na imobilidade, natação ou comportamento de luta no TNF, nem qualquer efeito na atividade locomotora no TCA em ratos (Jefsen *et al.*, 2019). Isso indica que a psilocibina e psilocina podem ter efeitos específicos na redução de respostas aversivas condicionadas e na plasticidade neuronal, mas não afeta diretamente a atividade motora ou a comportamentos semelhantes à ansiedade medida pelo TCA e TNF em todas as doses testadas. A ação da psilocibina também parece não depender exclusivamente da ativação dos receptores 5-HT_{2A}, uma vez que a cetanserina, um antagonista de receptores 5-HT_{2A}, não consegue bloquear completamente seus efeitos sobre a neuroplasticidade e aquisição de memórias aversivas de camundongos submetidos ao CAC (Shao *et al.*, 2021; Catlow *et al.*, 2013). Isso sugere a existência de mecanismos alternativos de ação que ainda precisam ser elucidados.

Além disso, em ratos, observou-se uma disparidade de sexo, com os efeitos sendo mais pronunciados em ratos machos do que em ratas fêmeas. O ciclo estral das ratas fêmeas parece influenciar a resposta à psilocina, com aquelas em fase proestro e estro (PE) mostrando menos

sensibilidade em comparação com aquelas em metestro e diestro (MD), sugerindo uma possível modulação pelo estrogênio e progesterona (Tylš *et al.*, 2016). A mediação dos efeitos comportamentais da psilocina parece envolver principalmente os receptores 5-HT1A e 5-HT2B/C, com menos contribuição dos receptores 5-HT2A (Tylš *et al.*, 2016; Catlow *et al.*, 2013). Esses resultados destacam a complexidade da resposta comportamental à psilocina, influenciada por fatores como dose, sexo e fase do ciclo estral, e implicam um papel dos receptores serotoninérgicos na sua mediação.

Os resultados indicam que ambos os compostos têm efeitos específicos na redução de respostas aversivas condicionadas e na plasticidade neuronal, sem afetar diretamente a atividade motora ou comportamentos semelhantes à ansiedade, conforme medido por diferentes paradigmas comportamentais em animais.

Há várias razões pelas quais os efeitos da psilocibina e psilocina podem variar de acordo com a dose, sexo e estágio do ciclo estral. Os hormônios sexuais, como estradiol, podem influenciar a resposta a substâncias psicoativas. As fases do ciclo estral estão associadas a mudanças na disponibilidade de neurotransmissores e na sensibilidade de seus receptores, o que pode alterar a resposta a psilocibina e psilocina (Gonzalez, 2023). A sinalização por glicocorticoides também pode estar envolvida, essa já tendo uma diferença entre sexos bem documentada, com fêmeas expressando níveis de corticosterona mais alto do que em machos (Iwasaki-Sekino *et al.*, 2009; Babb *et al.*, 2013).

Além disso, durante o ciclo estral, as flutuações nos níveis de estrogênio podem levar a alterações na função dos neurônios catecolaminérgicos (Temel *et al.*, 2002). Dessa forma, a concentração de norepinefrina no córtex cerebral do varia durante o ciclo estral, com os níveis mais baixos encontrados durante a fase de estro (Parada *et al.*, 1991). Isso sugere que as flutuações hormonais ao longo do ciclo podem afetar a sensibilidade e a atividade dos neurônios que produzem norepinefrina, que é um neurotransmissor envolvido em várias funções, incluindo respostas comportamentais e resposta ao estresse.

O LSD revela resultados mais complexos. Em camundongos, o LSD crônico (30 µg/kg/dia, durante 7 dias, i.p.) preveniu comportamentos relacionados à ansiedade induzido pelo estresse no TCA, mas não no LCE e TNF. Além disso, o tratamento agudo com LSD em diferentes doses (5, 15, 30 e 60 µg/kg) não demonstrou efeito tipo-ansiolítico em camundongos não estressados, sem diferenças significativas no percentual de tempo, número de entradas ou distância percorrida nos braços abertos do LCE (Gregorio *et al.*, 2022). Esses resultados sugerem que o LSD pode não apresentar efeitos ansiolíticos consistentes em todas as

circunstâncias ou doses, embora tenha demonstrado um efeito tipo-antidepressivo em uma dose aguda de 0,1 mg/kg, administrada intraperitonealmente, em camundongos submetidos ao TNF (Moliner *et al.*, 2023).

Em paralelo com esses resultados, a dose de 30 µg/kg/dia durante 7 dias aumenta a taxa de disparo basal de neurônios 5-HT no núcleo dorsal da rafe, ao mesmo tempo que induz um aumento da densidade de espinhos dendríticos corticais (Gregorio *et al.*, 2022). O LSD também estimula a sinalização do BDNF via TrkB, por meio de várias vias de sinalização, incluindo a mTOR. Isso resulta em um aumento na complexidade dendrítica dos neurônios no hipocampo, além de ter impactos comportamentais significativos, como facilitar o treinamento de extinção e reduzir o congelamento em um paradigma de CAC (Moliner *et al.*, 2023).

O LSD parece ter efeitos ansiolíticos em certas condições, como evidenciado pela prevenção de comportamentos relacionados à ansiedade em camundongos submetidos ao LCE. No entanto, esses efeitos não foram consistentes em todos os testes realizados. Além disso, em camundongos não estressados, o LSD não demonstrou efeitos ansiolíticos significativos em determinadas doses, apenas em uma dose alta administrada de maneira crônica (Gregorio *et al.*, 2022). Isso sugere que os efeitos do LSD em comportamentos relacionados à ansiedade podem ser influenciados por fatores contextuais e variar dependendo da situação e testes aplicados. Embora o LSD possa não reduzir consistentemente a comportamentos relacionados à ansiedade em diferentes testes e doses, ele tem potenciais efeitos tipo-antidepressivos e induz alterações neurobiológicas na sinalização e plasticidade significativas que aparentam ser benéficas para determinadas condições. Nos testes comportamentais, a administração aguda de LSD mostrou efeitos tipo-antidepressivo, evidenciado pelo TNF (Moliner *et al.*, 2023), sem mostrar efeitos ansiolíticos, contrastando com o efeito ansiolítico observado no tratamento crônico (Gregorio *et al.*, 2022). Isso poderia sugerir que a ativação sustentada do sistema serotoninérgico e as mudanças neurobiológicas subsequentes são necessárias para alcançar os efeitos tipo-antidepressivos.

Uma possível explicação para a discrepância entre resultados comportamentais e resultados relacionados à plasticidade no contexto do LSD, é que as mudanças a nível neuronal nem sempre se correlacionam diretamente com observações e alterações comportamentais (Kleber *et al.*, 2018). Embora o LSD possa induzir alterações na plasticidade neuronal, como o aumento da complexidade dendrítica, seus efeitos comportamentais poderiam ser influenciados por uma variedade de outros fatores, incluindo sistemas de neurotransmissores e influências

ambientais. Além disso, os testes comportamentais utilizados nos estudos podem não ser abrangentes o suficiente para observar todos os efeitos do LSD.

Embora os resultados tenham sido consistentes, é possível que os efeitos do LSD sobre o comportamento podem variar dependendo dos testes comportamentais específicos empregados e da duração da exposição à substância. Por exemplo, o LSD produz efeitos tipo-ansiosgêncios em roedores expostos ao teste de caixa escura/clara, onde a preferência e tempo gasto na caixa clara diminuiu conforme a dose de LSD aumentou, indicando um efeito tipo-ansiosgênico e dose-dependente, ao mesmo tempo que no LCE foram encontrados resultados semelhantes, mas de maneira mais atenuada (Conway; Baker, 2022). Os resultados desse estudo indicam opostos dos quais foram encontrados nos artigos utilizados nessa revisão, como o de Gregorio e colaboradores, 2022, levantando a possibilidade de que o tipo de teste comportamental e protocolo aplicado pode revelar diferentes resultados. As doses de LSD administradas também podem ter efeitos diferenciais na plasticidade neuronal em comparação com o comportamento observado. É possível que as doses utilizadas nos estudos tenham um impacto mais pronunciado na indução de alterações neurobiológicas do que nas respostas comportamentais dos camundongos em diferentes testes.

Há uma observação de que doses diferentes de psicodélicos podem ter efeitos distintos na neuroplasticidade e nos comportamentos relacionados à ansiedade. Doses baixas tendem a promover a plasticidade, enquanto doses mais altas podem reduzir essa capacidade e até induzir neurotoxicidade. Porém, os resultados ainda são ambíguos e inconsistentes. Algumas substâncias oferecem resultados mais coerentes entre os estudos, como é o caso da psilocibina, onde dos 5 estudos que exploraram algum aspecto do comportamento, 2 deles não encontraram diferenças significativas no LCE ou TCA (Jefsenet *et al.*, 2019; Du *et al.*, 2023). Ou no caso da AYA, onde sua administração não demonstra efeitos tipo-ansiolítico a curto prazo, mas parece afetar etapas finais no processo de reconsolidação. No caso dos estudos com MDMA, notou-se uma falta de estudo em testes comportamentais que não sejam alguma variação do condicionamento aversivo. Apenas 1 estudo com MDMA avaliou o LCE (Karimi; Jahanshahi; Golalipour, 2014), enquanto os outros focaram mais nos aspectos relacionados à neuroplasticidade e a aspectos relacionados à formação, extinção e reconsolidação de memórias aversivas através do CAC e CAA. Sobre os resultados nos testes de CAA e CAC, o MDMA apresentou respostas discrepantes quanto à facilitação do processo de extinção, onde em alguns estudos a extinção foi facilitada (Young *et al.*, 2015; Young *et al.*, 2017), e em outros prejudicada (Hake *et al.*, 2019), além de apresentar inconsistências em relação a efeitos tipo

ansiolítico, uma vez que parece aumentar o congelamento após a extinção ou reconsolidação (Hake et al., 2019), mas apresenta resultados dose-dependentes no LCE, com a dose de 2,5 mg/kg exercendo efeitos tipo-ansiolítico, e as demais doses exercendo efeitos tipo-ansiogênico.

Uma descoberta importante e que deve ser mais explorada é sobre a existência de receptores 5-HT_{2A} intracelulares, e a possibilidade de existir ligantes endógenos a esse receptor que não seja a serotonina. Esse estudo (Vargas *et al.*, 2023) é um estudo inovador que abre muitas possibilidades para compreender os mecanismos subjacentes às mudanças neuroplásticas associadas à ativação desse receptor.

6 CONCLUSÃO

Através da investigação das principais substâncias psicodélicas com potencial de alterar comportamentos relacionados à ansiedade, observou-se que todas apresentam algum impacto nesses comportamentos e processos neurobiológicos avaliados.

Nos testes que avaliaram comportamentos relacionados à ansiedade, como o LCE, apenas o DOI e MDMA demonstraram efeitos tipo-ansiolíticos no, enquanto as demais substâncias utilizadas nesse teste não demonstraram efeitos em relação aos grupos controle dos respectivos experimentos. No TCA, a PSY e AYA/DMT também resultaram em menor mobilidade dos roedores, além de mostrar que esse efeito depende do sexo e fase do ciclo estral.

Em testes de condicionamento aversivo, a maioria das substâncias utilizadas n, com exceção do DOI, demonstraram facilitar a extinção de memórias aversivas, apesar de que esse efeito se mostrou variável de acordo com o tipo de protocolo aplicado durante o teste. Nos artigos que avaliaram a reconsolidação da memória aversiva, a MDMA e AYA também se mostraram capazes de prejudicar a reconsolidação.

Em termos de promoção da neuroplasticidade, a maioria das substâncias investigadas, à exceção do DOI, que foi apenas utilizado em avaliação de marcadores, mostrou efeitos positivos em aspectos morfológicos como arborização dendrítica, espinogênese, proliferação celular, diferenciação e neurogênese. No entanto, a MDMA revelou um efeito neurotóxico, contrastando com os resultados positivos observados para DMT, ayahuasca e LSD. Adicionalmente, os todos os psicodélicos revisados aumentaram diversos marcadores de neuroplasticidade em graus variados e em diferentes regiões do encéfalo, com substâncias como MDMA, DMT, ayahuasca, psilocibina e LSD demonstrando elevações significativas em marcadores como BDNF, Arc e c-Fos.

Apesar de as respostas comportamentais e os efeitos na neuroplasticidade terem sido em sua maioria consistentes, alguns psicodélicos apresentaram variações que parecem depender de fatores como o sexo dos roedores e o ciclo estral, como observado com a psilocibina. Além disso, o tipo de administração, seja crônica ou aguda, também influenciou os resultados, como demonstrado pelo LSD. No entanto, é importante ressaltar que alguns desses resultados podem estar enviesados pelo número limitado de estudos sobre determinadas substâncias, o que limita a generalização dos resultados encontrados.

Essas descobertas enfatizam o potencial que os psicodélicos podem apresentar no tratamento de condições relacionadas ao medo e à ansiedade, ao mesmo tempo que destacam a necessidade de pesquisas adicionais para compreender plenamente os mecanismos subjacentes

aos efeitos dessas substâncias. As diversas substâncias estudadas apresentam características únicas e efeitos variados, destacando a necessidade de mais pesquisas para compreender seus mecanismos de ação e potenciais futuras aplicações terapêuticas.

Os resultados desta revisão demonstram que o campo de pesquisa com psicodélicos é uma área emergente e promissora, com potencial significativo para avanços no entendimento dos mecanismos subjacentes ao uso dessas substâncias em contextos terapêuticos. Ao compilar e analisar a literatura existente, esta revisão narrativa reúne informações cruciais que, embora já forneçam uma visão abrangente, ainda podem ser mais elaboradas e exploradas em uma revisão sistemática futura, proporcionando uma análise ainda mais detalhada e rigorosa sobre o tema, com potencial para orientar novas direções de investigação.

REFERÊNCIAS

- ABAD, S. et al. Effects of MDMA on neuroplasticity, amyloid burden and phospho-tau expression in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 9, p. 1170–1182, 20 jun. 2019.
- ABEL, T.; K.MATTHEW LATTAL. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. **Current opinion in neurobiology**, v. 11, n. 2, p. 180–187, 1 abr. 2001.
- ADDISON, C. et al. Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 35, n. 3, p. 96–103, 1 jan. 2008.
- ADOLPHS, R. The Biology of Fear. **CB/Current biology**, v. 23, n. 2, p. R79–R93, 1 jan. 2013.
- ALBERINI, C. M.; LEDOUX, J. E. Memory reconsolidation. **CB/Current biology**, v. 23, n. 17, p. R746–R750, 1 set. 2013.
- ALLEN, C. T.; MADDEN, T. J. A Closer Look at Classical Conditioning. **Journal of Consumer Research**, v. 12, n. 3, p. 301, dez. 1985.
- ANAGNOSTARAS, S. G.; MAREN, S.; FANSELOW, M. S. Scopolamine Selectively Disrupts the Acquisition of Contextual Fear Conditioning in Rats. **Neurobiology of learning and memory**, v. 64, n. 3, p. 191–194, 1 nov. 1995.
- APPELBAUM, L. G. et al. Synaptic plasticity and mental health: methods, challenges and opportunities. **Neuropsychopharmacology**, v. 48, n. 1, p. 113–120, 9 jul. 2022.
- ARIHARA, Y.; FUKUYAMA, Y.; KIDA, S. Consolidation, reconsolidation, and extinction of contextual fear memory depend on de novo protein synthesis in the locus coeruleus. **Brain research bulletin**, v. 202, p. 110746–110746, 1 out. 2023.
- BALDWIN, D. S. et al. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. **International journal of neuropsychopharmacology**, v. 10, n. 01, p. 73–73, 19 dez. 2005.

- BANERJEE, A. et al. Anxiety and Depression in Irritable Bowel Syndrome. **Indian journal of psychological medicine**, v. 39, n. 6, p. 741–745, 1 nov. 2017.
- BANKS, M. I. et al. Catalysts for change: the cellular neurobiology of psychedelics. **Molecular biology of the cell**, v. 32, n. 12, p. 1135–1144, 1 jun. 2021.
- BARATTI, C. M.; BOCCIA, M. M.; BLAKE, M. G. Pharmacological effects and behavioral interventions on memory consolidation and reconsolidation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, n. 2, p. 148–154, 1 fev. 2009.
- BELIVEAU, V. et al. A High-Resolution In Vivo Atlas of the Human Brain's Serotonin System. **The Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 1, p. 120–128, 17 nov. 2016b.
- BERNIK, M.; SAMPAIO, T. P. A.; GANDARELA, L. Fibromyalgia Comorbid with Anxiety Disorders and Depression: Combined Medical and Psychological Treatment. **Current Pain and Headache Reports**, v. 17, n. 9, 1 ago. 2013.
- BINDER, D.; SCHARFMAN, H. Brain-derived Neurotrophic Factor. **Growth Factors**, v. 00, n. 0, p. 1–9, 2004.
- BLACKWELL, B. Adverse Effects of Antidepressant Drugs Part 1. **Drugs**, v. 21, n. 3, p. 201–219, 1 mar. 1981a.
- BLACKWELL, B. Adverse Effects of Antidepressant Drugs Part 2. **Drugs**, v. 21, n. 4, p. 273–282, 1 abr. 1981b.
- BORSINI, F.; MELI, A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? **Psychopharmacology**, v. 94, n. 2, fev. 1988.
- BRAMHAM, C. R. et al. The Immediate Early Gene Arc/Arg3.1: Regulation, Mechanisms, and Function. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 46, p. 11760–11767, 12 nov. 2008.
- BRAUND, T. A. et al. Antidepressant side effects and their impact on treatment outcome in people with major depressive disorder: an iSPOT-D report. **Translational psychiatry**, v. 11, n. 1, 4 ago. 2021.
- BRUECKNER, A. H. et al. Cortisol administration after extinction in a fear-conditioning paradigm with traumatic film clips prevents return of fear. **Translational psychiatry**, v. 9, n. 1, 8 abr. 2019.

- CALABRESE, F. et al. Effects of withdrawal from repeated amphetamine exposure in peri-puberty on neuroplasticity-related genes in mice. **Neuroscience**, v. 250, p. 222–231, 1 out. 2013.
- CALDER, A. E.; HASLER, G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. **Neuropsychopharmacology**, v. 48, n. 1, p. 104–112, 19 set. 2022.
- CAMERON, L. P. et al. Chronic, Intermittent Microdoses of the Psychedelic *N,N*-Dimethyltryptamine (DMT) Produce Positive Effects on Mood and Anxiety in Rodents. **ACS chemical neuroscience**, v. 10, n. 7, p. 3261–3270, 4 mar. 2019.
- CAMERON, L. P. et al. Effects of *N,N*-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. **ACS chemical neuroscience**, v. 9, n. 7, p. 1582–1590, 17 abr. 2018.
- CARHART-HARRIS, R. L. et al. Psilocybin with Psychological Support for treatment-resistant depression: an open-label Feasibility Study. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 7, p. 619–627, jul. 2016.
- CAROBREZ, A. P.; BERTOGLIO, L. J. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: The elevated plus-maze model 20 years on. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 8, p. 1193–1205, jan. 2005.
- CATLOW, B. J. et al. Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning. **Experimental Brain Research**, v. 228, n. 4, p. 481–491, 2 jun. 2013.
- CATO; MASON, N. L.; KIM. Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. **Frontiers in psychiatry**, v. 12, 10 set. 2021.
- CELANO, C. M. et al. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. **Current psychiatry reports/Current psychiatry reports**, v. 18, n. 11, 26 set. 2016.
- CHARNEY, D. S. Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 108, n. s417, p. 38–50, 29 ago. 2003.
- CHROUSOS, G. P. Stress and disorders of the stress system. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 5, n. 7, p. 374–381, 2 jun. 2009.

- COLAÇO, C. S. et al. Toxicity of AYA after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats. **Metabolic Brain Disease**, v. 35, n. 5, p. 739–751, 27 fev. 2020.
- COSTA, G.; GOŁEMBIOWSKA, K. Neurotoxicity of MDMA: Main effects and mechanisms. **Experimental neurology**, v. 347, p. 113894–113894, 1 jan. 2022.
- CRASKE, M. G.; STEIN, M. B. Anxiety. **The Lancet**, v. 388, n. 10063, p. 3048–3059, dez. 2016.
- CRAWLEY JN. Behavioral phenotyping of rodents. **Comparative medicine**, v. 53, n. 2, 2023.
- CURZON, P.; RUSTAY, N. R.; BROWMAN, K. E. **Cued and Contextual Fear Conditioning for Rodents**. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5223/>>.
- DANELUZ, D. M. et al. Evidence on the impairing effects of AYA on fear memory reconsolidation. **Psychopharmacology**, 7 set. 2022b.
- DASILVA, L. L. P. et al. Activity-Regulated Cytoskeleton-Associated Protein Controls AMPAR Endocytosis through a Direct Interaction with Clathrin-Adaptor Protein 2. **eNeuro**, v. 3, n. 3, p. ENEURO.0144-15.2016, 1 maio 2016.
- DAVIDSON, R. J.; MCEWEN, B. S. Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. **Nature neuroscience**, v. 15, n. 5, p. 689–695, 15 abr. 2012.
- DAVIS, M. The Role of the Amygdala in Fear and Anxiety. **Annual review of neuroscience**, v. 15, n. 1, p. 353–375, 1 mar. 1992.
- DAVOOD FARZIN; MANSOURI, N. Antidepressant-like effect of harmaline and other β -carbolines in the mouse forced swim test. **European neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 5, p. 324–328, 1 jul. 2006.
- DE GREGORIO, D. et al. Repeated lysergic acid diethylamide (LSD) reverses stress-induced anxiety-like behavior, cortical synaptogenesis deficits and serotonergic neurotransmission decline. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, 17 mar. 2022.

DESOUZA, L. A. et al. The Hallucinogenic Serotonin_{2A} Receptor Agonist, 2,5-Dimethoxy-4-Iodoamphetamine, Promotes cAMP Response Element Binding Protein-Dependent Gene Expression of Specific Plasticity-Associated Genes in the Rodent Neocortex. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 14, 24 dez. 2021.

DETKE, M. J.; RICKELS, M.; LUCKI, I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. **Psychopharmacology/Psychopharmacologia**, v. 121, n. 1, p. 66–72, 1 set. 1995.

DRAGUNOW, M.; FAULL, R. The use of c-fos as a metabolic marker in neuronal pathway tracing. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 29, n. 3, p. 261–265, 1 set. 1989.

DU, Y. et al. Psilocybin facilitates fear extinction in mice by promoting hippocampal neuroplasticity. **Chinese Medical Journal**, v. Publish Ahead of Print, 30 mar. 2023.

DUDAI, Y. The Neurobiology of Consolidations, Or, How Stable is the Engram? **Annual Review of Psychology**, v. 55, n. 1, p. 51–86, fev. 2004.

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. **Behavioural Brain Research**, v. 31, n. 1, p. 47–59, nov. 1988.

FANSELOW, M. S. Conditional and unconditional components of post-shock freezing. **Pavlovian journal of biological science**, v. 15, n. 4, p. 177–182, 1 out. 1980.

FAVA, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. **Biological psychiatry**, v. 53, n. 8, p. 649–659, 1 abr. 2003.

FAVARO, V. M. et al. Effects of Long-Term AYA Administration on Memory and Anxiety in Rats. **PLOS ONE**, v. 10, n. 12, p. e0145840, 30 dez. 2015.

FERRARA, N. C.; KWAPIS, J. L.; TRASK, S. Memory retrieval, reconsolidation, and extinction: Exploring the boundary conditions of post-conditioning cue exposure. **Frontiers in synaptic neuroscience**, v. 15, 2 mar. 2023.

FILE, S. E. Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. **Behavioural brain research**, v. 125, n. 1-2, p. 151–157, 1 nov. 2001.

FUCHS, E.; FLÜGGE, G. Adult Neuroplasticity: More Than 40 Years of Research. **Neural plasticity**, v. 2014, p. 1–10, 1 jan. 2014.

GALVEZ-SÁNCHEZ, C. M.; DUSCHEK, S.; REYES DEL PASO, G. A. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. **Psychology Research and Behavior Management**, v. Volume 12, n. 12, p. 117–127, fev. 2019.

GARAKANI, A. et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, n. 595584, 2020.

GENCTURK, S.; UNAL, G. Rodent tests of depression and anxiety: Construct validity and translational relevance. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, 27 fev. 2024.

Generalized Anxiety Disorder | Annals of Internal Medicine. Disponível em:
<<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/AITC201904020>>.

GI, P. Limitations of contemporary antidepressants: tolerability. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 68 Suppl 10, 2021.

GONCALEZ, J. L. **Avaliação da influência do ciclo estral e os efeitos da inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina e da inibição da síntese de corticosterona nas respostas ao modelo de medo condicionado ao contexto**. Dissertação De Mestrado

GOOSENS, K. A. Contextual and Auditory Fear Conditioning are Mediated by the Lateral, Basal, and Central Amygdaloid Nuclei in Rats. **Learning & Memory**, v. 8, n. 3, p. 148–155, 1 maio 2001.

GORDON, J. A.; HEN, R. The Serotonergic System and Anxiety. **Neuromolecular medicine**, v. 5, n. 1, p. 027–040, 1 jan. 2004.

GOULD, T. D.; DAO, D. T.; KOVACSICS, C. E. The Open Field Test. **Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice**, v. 42, p. 1–20, 2009a.

GRAEFF, F. G. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 29, n. suppl 1, p. s3–s6, 1 maio 2007.

GRAFMAN, J. Conceptualizing functional neuroplasticity. **Journal of Communication Disorders**, v. 33, n. 4, p. 345–356, jul. 2000.

GRAFMAN, J.; LITVAN, I. Evidence for Four Forms of Neuroplasticity. **Neuronal Plasticity: Building a Bridge from the Laboratory to the Clinic**, p. 131–139, 1999.

GRAY, J. D.; MILNER, T. A.; MCEWEN, B. S. Dynamic plasticity: The role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. **Neuroscience**, v. 239, p. 214–227, jun. 2013.

GRIECO, S. F. et al. Psychedelics and Neural Plasticity: Therapeutic Implications. **The Journal of Neuroscience**, v. 42, n. 45, p. 8439–8449, 9 nov. 2022c.

HAILE, C. N. et al. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 02, p. 331–336, 8 out. 2013.

HAKE, H. S. et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats. **Physiology & Behavior**, v. 199, p. 343–350, fev. 2019.

HERMAN, J. P. et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 24, n. 3, p. 151–180, 1 jul. 2003.

HIRSCHFELD, A. Antidepressants in long-term therapy: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 101, n. S403, p. 35–38, 1 set. 2000.

HOLMES, A. et al. Abnormal anxiety-related behavior in serotonin transporter null mutant mice: the influence of genetic background. **Genes, brain and behavior**, v. 2, n. 6, p. 365–380, 6 nov. 2003.

HOLMES, A. Targeted gene mutation approaches to the study of anxiety-like behavior in mice. **Neuroscience & biobehavioral reviews/Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 25, n. 3, p. 261–273, 1 maio 2001.

HORITA, A.; WEBER, L. J. Dephosphorylation of psilocybin in the intact mouse. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 4, n. 6, p. 730–737, 1 nov. 1962.

HORITA, A.; WEBER, L. J. The enzymic dephosphorylation and oxidation of psilocybin and psilocin by mammalian tissue homogenates. **Biochemical pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 47–54, 1 jul. 1961.

HORST et al. Relevance of Stress and Female Sex Hormones for Emotion and Cognition. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 32, n. 5, p. 725–735, 24 nov. 2011.

HUTSON, D. D. et al. Estrogen receptor profiles across tissues from male and female *Rattus norvegicus*. **Biology of sex differences**, v. 10, n. 1, 11 jan. 2019.

ISHIER RAOTE; BHATTACHARYA, A.; PANICKER, M. M. **Serotonin 2A (5-HT2A) Receptor Function: Ligand-Dependent Mechanisms and Pathways**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1853/>>. Acesso em: 5 jul. 2024.

IWASAKI-SEKINO, A. et al. Gender differences in corticotropin and corticosterone secretion and corticotropin-releasing factor mRNA expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and the central nucleus of the amygdala in response to footshock stress or psychological stress in rats. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 2, p. 226–237, fev. 2009.

IZUMI, T. et al. Effects of the benzodiazepine antagonist flumazenil on conditioned fear stress in rats. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 23, n. 7, p. 1247–1258, 1 out. 1999.

JAHANSHAH, M. et al. Effects of Repeated Administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on Avoidance Memory and Cell Density in Rats' Hippocampus. **Basic and Clinical Neuroscience**, v. 4, n. 1, p. 57–63, 2013.

JEFSEN, O. H. et al. Psilocybin lacks antidepressant-like effect in the Flinders Sensitive Line rat. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 31, n. 04, p. 213–219, 20 maio 2019.

JEFSEN, O. H. et al. Transcriptional regulation in the rat prefrontal cortex and hippocampus after a single administration of psilocybin. **Journal of Psychopharmacology**, v. 35, n. 4, p. 483–493, 4 nov. 2020.

K N T MÅNSSON et al. Neuroplasticity in response to cognitive behavior therapy for social anxiety disorder. **Translational psychiatry**, v. 6, n. 2, p. e727–e727, 2 fev. 2016.

KACZKURKIN, A. N.; FOA, E. B. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 337–346, 30 set. 2015.

KARIMI, S.; JAHANSHAHI, M.; GOLALIPOUR, M. J. The effect of MDMA-induced anxiety on neuronal apoptosis in adult male rats' hippocampus. **Folia Biologica**, v. 60, n. 4, p. 187–191, 2014.

KARPOVA, N. N. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity. **Neuropharmacology**, v. 76, p. 709–718, jan. 2014.

KELZ, M. B.; NESTLER, E. J. Δ FosB: a molecular switch underlying long-term neural plasticity. **Current Opinion in Neurology**, v. 13, n. 6, p. 715–720, dez. 2000.

KÖHLER, S. et al. The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 1, p. 13–22, jan. 2016.

KRAEUTER, A.-K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. The Forced Swim Test for Depression-Like Behavior in Rodents. **Methods in Molecular Biology**, v. 1916, p. 75–80, 11 dez. 2018.

KRAEUTER, A.-K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. **Methods in Molecular Biology**, v. 1916, p. 99–103, 11 dez. 2018b.

KRZIKALLA, C. et al. Psychological interventions for generalized anxiety disorder: Effects and predictors in a naturalistic outpatient setting. **PloS one**, v. 18, n. 3, p. e0282902–e0282902, 10 mar. 2023.

LANE, R.; BALDWIN, D.; PRESKORN, S. The SSRIs: advantages, disadvantages and differences. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 9, n. 2 Suppl, p. 163–78, 1995.

LANE, R.; BALDWIN, D.; PRESKORN, S. The SSRIs: Advantages, disadvantages and differences. **Journal of psychopharmacology**, v. 9, n. 2_suppl, p. 163–178, 1 mar. 1995.

LEDOUX, J. E. Emotion Circuits in the Brain. **Annual review of neuroscience**, v. 23, n. 1, p. 155–184, 1 mar. 2000.

LEZAK, K. R.; MISSIG, G.; CARLEZON, W. A. Behavioral methods to study anxiety in rodents. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 181–191, 30 jun. 2017.

LI, P.; LEGAULT, J.; LITCOFSKY, K. A. Neuroplasticity as a function of second language learning: Anatomical changes in the human brain. **Cortex**, v. 58, p. 301–324, set. 2014.

LIMA DA CRUZ, R. V. et al. A Single Dose of 5-MeO-DMT Stimulates Cell Proliferation, Neuronal Survivability, Morphological and Functional Changes in Adult Mice Ventral Dentate Gyrus. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 11, 4 set. 2018.

LIN, J. et al. Latest updates on the serotonergic system in depression and anxiety. **Frontiers in synaptic neuroscience**, v. 15, 9 maio 2023.

LIN, J. et al. Latest updates on the serotonergic system in depression and anxiety. **Frontiers in synaptic neuroscience**, v. 15, 9 maio 2023.

LISTER, R. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology/Psychopharmacologia**, v. 92, n. 2, 1 jun. 1987.

LOCKHART, R. S. Memory Retrieval. **Elsevier eBooks**, p. 9613–9618, 1 jan. 2001.

LOWE, H. et al. Psychedelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Mood and Anxiety Disorders. **Molecules/Molecules online/Molecules annual**, v. 27, n. 8, p. 2520–2520, 14 abr. 2022.

LY, C. et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. **Cell Reports**, v. 23, n. 11, p. 3170–3182, jun. 2018.

LY, C. et al. Transient Stimulation with Psychoplastogens Is Sufficient to Initiate Neuronal Growth. **ACS pharmacology & translational science**, v. 4, n. 2, p. 452–460, 11 set. 2020.

M SIVIERO et al. Somesthetic, gustatory, olfactory function and salivary flow in patients with neuropathic trigeminal pain. **Oral diseases**, v. 16, n. 5, p. 482–487, 9 mar. 2010.

MACHADO-VIEIRA, R. et al. The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments. **Pharmaceuticals**, v. 3, n. 1, p. 19–41, 6 jan. 2010.

MADSEN, M. K. et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. **Neuropsychopharmacology**, v. 44, n. 7, p. 1328–1334, 26 jan. 2019.

MAKKAR, S. R.; ZHANG, S. Q.; CRANNEY, J. Behavioral and Neural Analysis of GABA in the Acquisition, Consolidation, Reconsolidation, and Extinction of Fear Memory. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 8, p. 1625–1652, 21 abr. 2010.

MALHI, G. S.; J JOHN MANN. Depression. **Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 1 nov. 2018.

MAREN, S. Neurobiology of Pavlovian Fear Conditioning. **Annual Review of Neuroscience**, v. 24, n. 1, p. 897–931, mar. 2001.

MARTIN, E. I. et al. The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. **Psychiatric clinics of North America** / **The psychiatric clinics of North America**, v. 32, n. 3, p. 549–575, 1 set. 2009a.

MARTIN, E. I. et al. The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 32, n. 3, p. 549–575, set. 2009a.

MARTIN, E. I. et al. The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. **Psychiatric clinics of North America** / **The psychiatric clinics of North America**, v. 32, n. 3, p. 549–575, 1 set. 2009.

MARZOLA, P. et al. Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration. **Brain Sciences**, v. 13, n. 12, p. 1610, 1 dez. 2023.

MCGAUGH, J. L. Memory--a Century of Consolidation. **Science**, v. 287, n. 5451, p. 248–251, 14 jan. 2000.

MCKENNA, D. J. Clinical investigations of the therapeutic potential of AYA: rationale and regulatory challenges. **Pharmacology & therapeutics**, v. 102, n. 2, p. 111–129, 1 maio 2004.

MCKENNA, D. J.; TOWERS, G. H. N.; ABBOTT, F. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: Tryptamine and β -carboline constituents of AYA. **Journal of ethnopharmacology**, v. 10, n. 2, p. 195–223, 1 abr. 1984.

MEYER, J. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA): current perspectives.

Substance abuse and rehabilitation, p. 83–83, 1 nov. 2013.

MINATOHARA, K.; AKIYOSHI, M.; OKUNO, H. Role of Immediate-Early Genes in Synaptic Plasticity and Neuronal Ensembles Underlying the Memory Trace. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 8, n. 78, 5 jan. 2016.

MITHOEFER, M. C. et al. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. **The Lancet Psychiatry**, v. 5, n. 6, p. 486–497, jun. 2018.

MITHOEFER, M. C. et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 27, n. 1, p. 28–39, 20 nov. 2012.

MITHOEFER, M. C. et al. The safety and efficacy of \pm 3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: The first randomized controlled pilot study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, n. 4, p. 439–452, 19 jul. 2010.

MITTE, K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. **Journal of Affective Disorders**, v. 88, n. 1, p. 27–45, set. 2005.

MOGA, D. E. et al. Activity-regulated cytoskeletal-associated protein is localized to recently activated excitatory synapses. **Neuroscience**, v. 125, n. 1, p. 7–11, 1 jan. 2004.

MOLINER, R. et al. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. **Nature Neuroscience**, v. 26, n. 6, p. 1032–1041, 1 jun. 2023.

MONCRIEFF, J. et al. The Serotonin Theory of depression: a Systematic Umbrella Review of the Evidence. **Molecular Psychiatry**, v. 28, n. 3243–3256, p. 1–14, 20 jul. 2022.

MONTE et al. Retrieving fear memories, as time goes by.... **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 8, p. 1027–1036, 24 maio 2016.

MORALES-GARCIA, J. A. et al. N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea AYA, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 1–14, 28 set. 2020.

MORALES-GARCÍA, J. A. et al. The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen AYA, stimulate adult neurogenesis in vitro. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 13 jul. 2017.

MOURI, A. et al. The involvement of brain-derived neurotrophic factor in 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced place preference and behavioral sensitization. **Behavioural Brain Research**, v. 329, p. 157–165, 30 jun. 2017.

MUSTAFA, N. S.; MOHAMAD, N. MDMA and the Brain: A Short Review on the Role of Neurotransmitters in the Cause of Neurotoxicity. **Basic and Clinical Neuroscience Journal**, v. 11, n. 4, 30 nov. 2019.

MUTTONI, S.; ARDISSINO, M.; JOHN, C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 258, n. 1, p. 11–24, nov. 2019.

NICHOLS, D. E. Psychedelics. **Pharmacological reviews**, v. 68, n. 2, p. 264–355, 3 fev. 2016.

NUWER, R. **FDA advisors voted against MDMA therapy – researchers are still fighting for it**. BBC. Disponível em: <<https://www.bbc.com/future/article/20240620-fda-advisors-voted-against-mdma-therapy-researchers-are-still-fighting-for-it>>

OLSON, D. E. Biochemical Mechanisms Underlying Psychedelic-Induced Neuroplasticity. **Biochemistry**, v. 61, n. 3, p. 127–136, 21 jan. 2022.

OWCZAREK, M. et al. How is loneliness related to anxiety and depression: A population-based network analysis in the early lockdown period. **International journal of psychology**, v. 57, n. 5, p. 585–596, 6 maio 2022.

OWCZAREK, M. et al. How is loneliness related to anxiety and depression: A population-based network analysis in the early lockdown period. **International journal of psychology**, v. 57, n. 5, p. 585–596, 6 maio 2022.

- PARADA, S. et al. Changes of norepinephrine levels and release in rat cerebral cortex during the estrous cycle. **NeuroReport/Neuroreport**, v. 2, n. 12, p. 801–804, 1 dez. 1991.
- PARK, S. et al. Sound tuning of amygdala plasticity in auditory fear conditioning. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, 4 ago. 2016.
- PEŃDZICH, B. D. et al. Effects of a psychedelic 5-HT_{2A} receptor agonist on anxiety-related behavior and fear processing in mice. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 7, p. 1304–1314, 21 abr. 2022.
- PHILLIPS, R. G.; LEDOUX, J. E. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. **Behavioral neuroscience**, v. 106, n. 2, p. 274–285, 1 jan. 1992.
- PIC-TAYLOR, A. et al. Behavioural and neurotoxic effects of AYA infusion (*Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*) in female Wistar rat. **Behavioural Processes**, v. 118, p. 102–110, set. 2015.
- PISANI, A. et al. The Role of BDNF as a Biomarker in Cognitive and Sensory Neurodegeneration. **Journal of Personalized Medicine**, v. 13, n. 4, p. 652–652, 10 abr. 2023.
- PORSOLT, R. D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 266, n. 5604, p. 730–732, abr. 1977.
- POSTERNAK, M. A.; ZIMMERMAN, M. Is There a Delay in the Antidepressant Effect? A Meta-Analysis. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 66, n. 02, p. 148–158, 15 fev. 2005.
- PRELLER, K. H. et al. The Fabric of Meaning and Subjective Effects in LSD-Induced States Depend on Serotonin 2A Receptor Activation. **CB/Current biology**, v. 27, n. 3, p. 451–457, 1 fev. 2017.
- PREMACHANDRAN, H.; ZHAO, M.; ARRUDA-CARVALHO, M. Sex Differences in the Development of the Rodent Corticolimbic System. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, 30 set. 2020.
- PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, n. 1-3, p. 3–33, fev. 2003.

PUDERBAUGH, M.; EMMADY, P. D. **Neuroplasticity**. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/>>.

REIFF, C. M. et al. Psychedelics and psychedelic-assisted Psychotherapy. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 5, p. 391–410, 26 fev. 2020.

RETO BISAZ; ALESSIO TRAVAGLIA; ALBERINI, C. M. The Neurobiological Bases of Memory Formation: From Physiological Conditions to Psychopathology. **Psychopathology**, v. 47, n. 6, p. 347–356, 1 jan. 2014.

ROOZENDAAL, B. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation.

Psychoneuroendocrinology, v. 25, n. 3, p. 213–238, abr. 2000.

ROSS, S. et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1165–1180, 30 nov. 2016.

RUDY, J. W. Scopolamine Administered before and after Training Impairs both Contextual and Auditory-Cue Fear Conditioning. **Neurobiology of learning and memory**, v. 65, n. 1, p. 73–81, 1 jan. 1996.

RUFFLE, J. K. Molecular neurobiology of addiction: what's all the (Δ)FosB about? **The American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 40, n. 6, p. 428–437, ago. 2014.

ŠABANOVIĆ, M. et al. Lasting dynamic effects of the psychedelic 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine ((\pm)-DOI) on cognitive flexibility. **Molecular psychiatry**, 7 fev. 2024.

SANGER, D. J.; JOLY, D. Anxiolytic drugs and the acquisition of conditioned fear in mice. **Psychopharmacology/Psychopharmacologia**, v. 85, n. 3, p. 284–288, 1 mar. 1985.

SARKAR, S.; SCHMUED, L. Neurotoxicity of Ecstasy (MDMA): An Overview. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 11, n. 5, p. 460–469, 1 ago. 2010.

SEKHON, S.; GUPTA, V. **Mood Disorder**. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558911/>> .

SESSA, B.; HIGBED, L.; NUTT, D. A Review of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, n. 138, 20 mar. 2019.

SHAO, L.-X. et al. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. **Neuron**, v. 109, n. 16, p. 2535-2544.e4, 1 ago. 2021b.

SHIN, L. M.; LIBERZON, I. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 169–191, 22 jul. 2009.

ŠIMIĆ, G. et al. Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. **Biomolecules**, v. 11, n. 6, p. 823, 2021.

SINGEWALD, N. et al. Alleviating anxiety and taming trauma: Novel pharmacotherapeutics for anxiety disorders and posttraumatic stress disorder. **Neuropharmacology**, v. 226, n. 109418, p. 109418, 6 jan. 2023.

SOLEIMANI ASL, S. et al. Ecstasy-induced caspase expression alters following ginger treatment. **PubMed**, v. 4, n. 4, p. 329–33, 1 jan. 2013.

SOLEIMANI ASL, S. et al. The Effects of 3,4-methylenedioxy- methamphetamine on Neurogenesis in the Hippocampus of Male Rats. **Basic and Clinical Neuroscience Journal**, 30 jul. 2020.

TEMEL, S. et al. Expression of Estrogen Receptor- α and c-Fos in Norepinephrine and Epinephrine Neurons of Young and Middle-Aged Rats during the Steroid-Induced Luteinizing Hormone Surge. **Endocrinology**, v. 143, n. 10, p. 3974–3983, 1 out. 2002.

THOMAS, K.; MALCOLM, B.; LASTRA, D. Psilocybin-Assisted Therapy: A Review of a Novel Treatment for Psychiatric Disorders. **Journal of psychoactive drugs**, v. 49, n. 5, p. 446–455, 8 maio 2017.

TYLŠ, F. et al. Sex differences and serotonergic mechanisms in the behavioural effects of psilocin. **Behavioural Pharmacology**, v. 27, n. 4, p. 309–320, jun. 2016.

VAHID-ANSARI, F. et al. Overcoming Resistance to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Targeting Serotonin, Serotonin-1A Receptors and Adult Neuroplasticity. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, 30 abr. 2019.

VARGAS, M. V. et al. Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. **Science**, v. 379, n. 6633, p. 700–706, 17 fev. 2023.

VETULANI, J.; NALEPA, I. Antidepressants: past, present and future. **European Journal of Pharmacology**, v. 405, n. 1-3, p. 351–363, set. 2000.

WALF, A. A.; FRYE, C. A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. **Nature protocols**, v. 2, n. 2, p. 322–328, 1 fev. 2007.

WALKER, S. R. et al. Introduction to the chemistry and pharmacology of psychedelic drugs. **Australian Journal of Chemistry**, v. 76, n. 5, p. 236–257, 5 jul. 2023.

WALL, M. J.; CORRÊA, S. A. L. The mechanistic link between Arc/Arg3.1 expression and AMPA receptor endocytosis. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 77, p. 17–24, 1 maio 2018.

WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The open-field test: A critical review. **Psychological Bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482–504, 1976.

WATERHOUSE, E. G.; XU, B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 42, n. 2, p. 81–89, set. 2009.

WEINBERGER, N. M. SPECIFIC LONG-TERM MEMORY TRACES IN PRIMARY AUDITORY CORTEX. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 5, n. 4, p. 279–290, 1 abr. 2004. .

WERLE, I. et al. AYA-enhanced extinction of fear behaviour: Role of infralimbic cortex 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} receptors. **British journal of pharmacology**, 6 fev. 2024.

WILMER, M. T.; ANDERSON, K.; REYNOLDS, M. Correlates of Quality of Life in Anxiety Disorders: Review of Recent Research. **Current Psychiatry Reports**, v. 23, n. 11, p. 77, 6 out. 2021.

YANG, Y.; WANG, J.-Z. From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits. **Frontiers in neural circuits**, v. 11, 31 out. 2017.

YOUNG, M. B. et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning. **Translational Psychiatry**, v. 5, n. 9, p. e634–e634, set. 2015.

YOUNG, M. B. et al. Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA).

Psychopharmacology, v. 234, n. 19, p. 2883–2895, 24 jul. 2017.

YU, B. et al. Serotonin 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor Activation Suppresses Tumor Necrosis Factor- α -Induced Inflammation with Extraordinary Potency. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 327, n. 2, p. 316–323, 15 ago. 2008.

ZAMBERLAN, F. et al. The Varieties of the Psychedelic Experience: A Preliminary Study of the Association Between the Reported Subjective Effects and the Binding Affinity Profiles of Substituted Phenethylamines and Tryptamines. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 12, 8 nov. 2018b.

ZHAO, X. et al. Psilocybin promotes neuroplasticity and induces rapid and sustained antidepressant-like effects in mice. **Journal of psychopharmacology**, 28 abr. 2024.

ZHOU, J. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. **Drugs of the future**, v. 29, n. 12, p. 1235–1235, 1 jan. 2004.

ZILLES, K. Neuronal plasticity as an adaptive property of the central nervous system. **Annals of anatomy**, v. 174, n. 5, p. 383–391, 1 out. 1992.

ZOHAR, J.; WESTENBERG, M. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 101, n. S403, p. 39–49, 1 set. 2000.