

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Ester Guimarães Aranha
Giovanna Marinho Montanari

TA-10

**ALTERAÇÕES NEUROBIOLÓGICAS INDUZIDAS POR PSICODÉLICOS:
MECANISMOS E TERAPÊUTICA APLICADOS AO TRANSTORNO DEPRESSIVO
MAIOR**
***NEUROBIOLOGICAL CHANGES INDUCED BY PSYCHEDELICS: MECHANISMS AND
THERAPY APPLIED TO MAJOR DEPRESSIVE DISORDER***

São Paulo
2024

**Ester Guimarães Aranha
Giovanna Marinho Montanari**

**ALTERAÇÕES NEUROBIOLÓGICAS INDUZIDAS POR PSICODÉLICOS:
MECANISMOS E TERAPÊUTICA APLICADOS AO TRANSTORNO DEPRESSIVO
MAIOR
*NEUROBIOLOGICAL CHANGES INDUCED BY PSYCHEDELICS: MECHANISMS AND
THERAPY APPLIED TO MAJOR DEPRESSIVE DISORDER***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédica.

**São Paulo
2024**

**ALTERAÇÕES NEUROBIOLÓGICAS INDUZIDAS POR PSICODÉLICOS: MECANISMOS E TERAPÊUTICA
APLICADOS AO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR
*NEUROBIOLOGICAL CHANGES INDUCED BY PSYCHEDELICS: MECHANISMS AND THERAPY APPLIED
TO MAJOR DEPRESSIVE DISORDER***

Ester Guimarães Aranha, Giovanna Marinho Montanari

Prof. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras

Centro Universitário São Camilo

RESUMO

Considerando as limitações do tratamento com antidepressivos do Transtorno Depressivo Maior (TDM), os psicodélicos emergiram como uma potencial forma de tratamento rápido. Dessa forma, objetiva-se compreender se esses agentes são alvos de estudo embasado para o tratamento da TDM, sob a luz das alterações neurobiológicas induzidas pelos psicodélicos, seus mecanismos e possível terapêutica dessas substâncias. Foi realizado um levantamento bibliográfico na literatura científica, além de livros especializados e pesquisas atualizadas em bases de dados. Os psicodélicos Psilocibina, Dimetiltryptamina (DMT), Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD) e 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA) compartilham mecanismos de ação similares, envolvendo sistemas serotoninérgicos, mas com particularidades específicas. A Psilocibina altera a hiperatividade do córtex pré-frontal medial, ativa receptores AMPA e aumenta o glutamato, induzindo estados afetivos positivos. O DMT promove plasticidade sináptica, melhora a cognição e apresenta efeitos antidepressivos via agonismo do receptor 5-HT_{2A} e aumento de monoaminas sinápticas. O LSD tem ação inclusive no receptor sigma-1 e altera a conectividade cerebral, o que contribui para seus efeitos antidepressivos. O MDMA também atua em receptores muscarínicos e histamínicos, aumentando níveis de serotonina, norepinefrina e dopamina, apresentando efeitos antidepressivos em altas doses. Esses psicodélicos são alvos promissores para o tratamento do TDM devido às suas rápidas e duradouras alterações neurobiológicas, principalmente com a promoção da neuroplasticidade, modificação da conectividade cerebral e modulação de neurotransmissores, oferecendo potencial terapêutico para o TDM.

PALAVRAS-CHAVE: Dietilamida Do Ácido Lisérgico, Dimetiltryptamina, 3,4-Metilenodioximetanfetamina, Psilocibina, Receptores Serotoninérgicos.

ABSTRACT

Considering the limitations of antidepressant treatment for Major Depressive Disorder (MDD), psychedelics have emerged as a potential rapid treatment option. Thus, the aim is to understand whether these agents are a suitable target for the treatment of MDD, in light of the neurobiological changes induced by psychedelics, their mechanisms and possible therapeutics of these substances. A bibliographic survey was carried out in the scientific literature, in scientific journals, as well as specialized books and updated research in databases. The psychedelics Psilocybin, Dimethyltryptamine (DMT), Lysergic Acid Diethylamide (LSD) and 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) share similar mechanisms of action, involving serotonergic systems, but with specific particularities. Psilocybin alters the hyperactivity of the medial prefrontal cortex, activates AMPA receptors and increases glutamate, inducing positive affective states. DMT promotes synaptic plasticity, improves cognition, and has antidepressant effects via 5-HT_{2A} receptor agonism and increased synaptic monoamines. LSD also acts on the sigma-1 receptor and alters brain connectivity, which contributes to its antidepressant effects. MDMA also acts on muscarinic and histamine receptors, increasing levels of serotonin, norepinephrine, and dopamine, presenting antidepressant effects at high doses. These psychedelics are promising targets for the treatment of MDD due to their rapid and long-lasting neurobiological changes, mainly by promoting neuroplasticity, modifying brain connectivity, and modulating neurotransmitters, offering therapeutic potential for MDD.

KEY-WORDS: Lysergic Acid Diethylamide, Dimethyltryptamine, 3,4-Methylenedioxymethamphetamine, Psilocybin, Serotonergic Receptors.

INTRODUÇÃO

O método paliativo é frequentemente associado ao alívio do sofrimento físico, mas é importante reconhecer que nem toda dor é física e esses cuidados são aplicáveis aos pacientes que sofrem emocional, social, existencial ou espiritualmente. Doenças incuráveis podem causar incapacidades progressivas, resultando não apenas em sofrimentos físicos, mas também em ansiedade, depressão e desmoralização.¹ Estimativas indicam que 4,4% da população mundial apresenta transtornos depressivos.² No Brasil, apesar da existência de uma política de saúde mental organizada, inúmeros pacientes continuam sub notificados e sub tratados,³ com uma prevalência de 10,8% de depressivos.⁴

Os antidepressivos são amplamente utilizados para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM),⁵ mas há um debate considerável sobre sua eficácia e sobre as diferenças na eficácia e tolerabilidade entre medicamentos individuais.⁶ Em certas situações, o tratamento padrão é insuficiente ou traz mais efeitos colaterais do que alívio.⁷ Mais de um terço das pessoas com TDM não alcançam remissão sintomática e recuperação funcional, mesmo com inúmeros tratamentos.⁸ Isso pode levar à Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) – caracterizada pela ausência de resposta a pelo menos dois antidepressivos de doses e duração adequadas durante um episódio depressivo maior.⁹

Considerando as limitações, os psicodélicos emergem como uma nova forma de tratamento com efeitos antidepressivos rápidos por meio de múltiplos mecanismos neurobiológicos e psicológicos. Os psicodélicos são substâncias psicoativas associadas a estados alterados de consciência e percepção.⁷ Essa revisão pretende compreender se os agentes Psilocibina, Dimetiltryptamina (DMT), Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD) e 3-4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA) são alvos de estudo embasado para o tratamento da TDM sob a luz das alterações neurobiológicas induzidas pelos psicodélicos. Para responder a essa questão, serão analisados seus mecanismos e a possível terapêutica dessas substâncias através de um levantamento bibliográfico criterioso na literatura científica em bases de dados como PubMed, LILACS, SciELO, Google Scholar e Science.gov.

1 NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO E FARMACOTERAPIAS ATUAIS

O TDM é caracterizado por sintomas como cansaço, perda de peso e apetite, distúrbios do sono, mudanças cognitivas e emocionais, e anedonia.¹⁰ Os mecanismos neurais da doença são complexos e parcialmente incompreendidos, levando à formulação de várias hipóteses que compõe a patologia do TDM: hipótese da monoamina, que sugere que a depressão é causada por alterações nos níveis de monoaminas como serotonina (SE), norepinefrina (NE) e dopamina (DA);^{11,12} a hipótese inflamatória, que afirma que a elevação dos níveis de citocinas inflamatórias levam à TDM;¹³ a disfunção axial do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), onde há alteração no funcionamento celular e causar disfunção contínua do sistema de estresse;¹⁴ a da remodelação cerebral, com destaque à neuroplasticidade, a capacidade do cérebro de se adaptar a estímulos externos e internos, resultando em mudanças estruturais e funcionais, que influenciam conexões neuronais, respostas ao estresse, humor, cognição e comportamento.¹⁵

Por ser uma condição complexa com múltiplos fatores contribuintes, estratégias terapêuticas farmacológicas tornam-se limitadas.^{11,16} No Brasil, não há um Protocolo Clínico específico para TDM, mas recomenda-se o uso de antidepressivos em casos moderados, baseando-se nos eventos adversos e nas características do indivíduo. Já casos graves requerem encaminhamento médico imediato.¹⁷ O aumento de DRTs devido à ineficiência dos tratamentos padrões, especialmente no Brasil, destaca a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Recentemente, a farmacoterapia baseada em psicodélicos surgiu como uma alternativa promissora, oferecendo efeitos antidepressivos rápidos através de mecanismos neurobiológicos e psicológicos e evitando o avanço do quadro.

2 MECANISMO E EFEITO DOS PSICODÉLICOS

2.1 Psilocibina

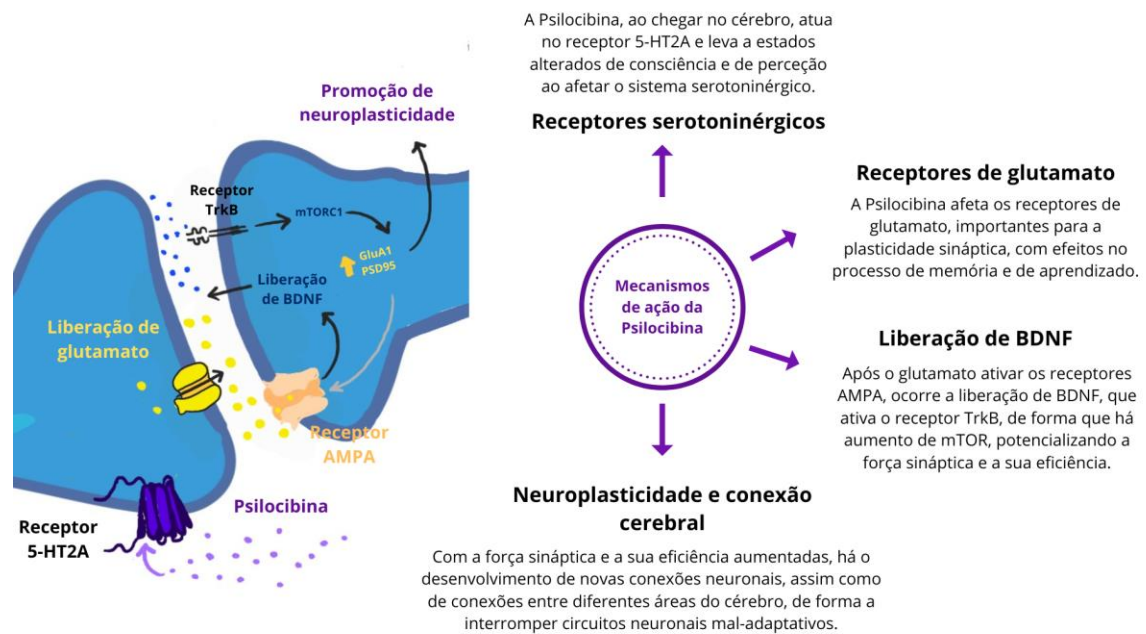
A psilocibina (4-phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamine), um alucinógeno indolamina, é um pró-fármaco convertido no ingrediente ativo psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina) no organismo, sendo este o real causador dos efeitos psicodélicos. A psilocibina, apesar de usualmente ser administrada de forma oral, pode ser administrada por via intravenosa com eficácia comparável.¹⁸ De todas as drogas psicodélicas, a psilocibina é relatada como tendo o perfil de segurança mais favorável, sendo um agente farmacológico viável, e muitos dados apontam como

sendo droga mais eficaz para o tratamento de transtornos de humor em pacientes que não respondem às terapias convencionais, com maior potencial terapêutico.^{18,19,20}

Acredita-se que os principais efeitos alucinógenos da psilocibina são por meio da modulação dos sistemas serotoninérgicos (5-HT).²¹ A psilocina age como agonista não seletivo dos receptores de serotonina tipo 2A (5-HT_{2A}) no córtex pré-frontal, produzindo um efeito alucinatório “semelhante ao místico”, devido à hiperfrontalidade prospectiva, que medeia os efeitos antidepressivos e ansiolíticos.^{18,22,23} O córtex pré-frontal medial (mPFC) é, em muitos casos, hiperativo durante a depressão, e a psilocibina leva à uma mudança nessa hiperatividade típica, de forma que seus impactos estimulantes ajustem as áreas do cérebro pré-frontal e límbico, juntamente com a amígdala.^{18,22}

A ativação de receptores 5-HT_{2A}, que medeiam tanto os efeitos antidepressivos quanto os psicodélicos, e a subsequente ativação de receptores pós-sinápticos de ácido α -amino- γ -hidroxi- α -metil- ξ -isoxazol propiônico (AMPA) pela psilocibina estão associadas ao aumento da concentração de glutamato, responsável pelo funcionamento normal do cérebro (Figura 1). O aumento de glutamato estimula a liberação de dopamina em neurônios dopaminérgicos, provocando mudanças de humor e efeitos psicodélicos, além de promover a plasticidade neuronal.¹⁸ Dessa forma, essa plasticidade é promovida pelo aumento de transmissão sináptica devido à elevação de glutamato, que acontece uma vez que a psilocibina se liga no receptor 5-HT. Essas transmissões são eficientes pois esse agente ativa as vias do segundo mensageiro fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), responsável pela adaptação neuronal, que estimula o receptor de tropomiosina quinase B (TrkB), e do Alvo Mecanístico da Rapamicina (mTOR), um regulador central de importantes funções fisiológicas, que aumenta a força sináptica e a sua eficiência.²⁴

Figura 1. Representação do mecanismo de ação da psilocibina. A psilocibina influencia a atividade cerebral, modulando a atividade de suas redes através da plasticidade e do aumento da conexão cerebral. Para isso, após a ativação do receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} pela psilocibina, há liberação de glutamato¹⁸ que, ao ativar receptores AMPA, promove a liberação de BDNF e, uma vez que o receptor TrkB é ativado, o Alvo Mecanístico da Rapamicina (mTOR) é estimulado, aumentando a força sináptica e eficiência das conexões e, em seguida, promove a plasticidade cerebral.²⁴



Fonte: Aurtoria Própria.

A amígdala desempenha um papel central na percepção e geração de emoções. A hiperatividade da amígdala em resposta a estímulos negativos tem sido atribuída ao humor negativo em pacientes deprimidos. Após a administração de psilocibina, estudos de ressonância magnética funcional em estado de repouso mostraram a amígdala menos ativa em resposta a estímulos visuais relacionados à ameaça, diminuindo a conectividade funcional das redes do estriado associadas à DA e aumentando a conectividade funcional entre as redes associadas à serotonina e áreas corticais; dessa forma, a psilocibina induz estados afetivos positivos. Outro fato que sustenta seu efeito antidepressivo é a diminuição da hiperatividade do Córtex Pré-frontal, que igualmente se apresenta hiperativo na depressão.¹⁹

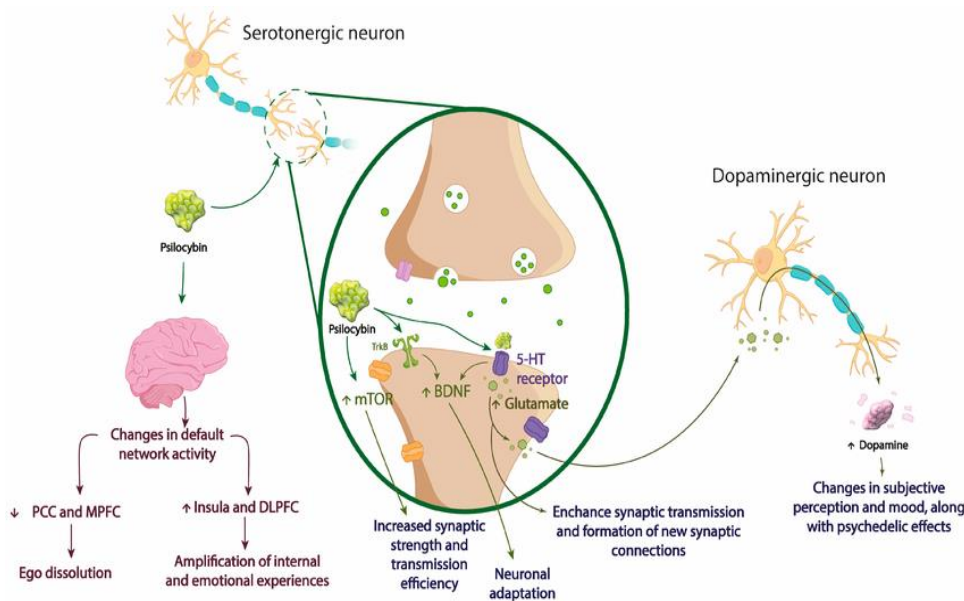
A psilocibina tem um efeito clínico rápido e persistente no tratamento da depressão resistente ou da depressão em pacientes terminais.²⁵ Evidências recentes sugerem que uma ou duas administrações de psilocibina de 25 mg, justamente com apoio psicológico, geram efeitos antidepressivos estáveis em pacientes com TDM e DRT, com resposta inicial completa ainda no segundo dia, com duração de até 12 meses.^{26,27} Os efeitos colaterais são mínimos²⁶ e mostraram-se leves e limitados em algumas horas após a administração da dosagem,²⁵ como o aumento da pressão arterial.²⁸

Estudos com modelos de roedores relataram que a psilocibina influencia comportamentos relacionados à memória, aprendizagem, depressão e ansiedade. A terapia psicológica assistida é importante para mitigar o sofrimento psicológico agudo ou ansiedade aguda durante a ação

alucinógena,^{21,29} provavelmente advindos da ativação da amígdala basolateral, que medeia a percepção do medo e do comportamento relacionado à ansiedade, uma vez que ocorre alterações moleculares nessa região da amígdala, que, no entanto, não tem relação com os receptores 5-HT_{2A}, sendo um mecanismo que se mantém incompreendido.²¹

Conforme está descrito na figura 2, parte das experiências da psilocibina, como induzir a dissolução do ego, ocorre graças às alterações causadas na rede neural – no mPFC e no Córtex Cingulado Posterior há diminuição de sua atividade, atuando no ego do paciente; por sua vez, a ínsula e o Córtex Pré-frontal Dorsolateral possuem aumento de atividade, amplificando as experiências emocionais.²⁴

Figura 2. Representação do mecanismo de ação da Psilocibina. Esse agente incentiva e inibe a atividade das redes cerebrais, garantindo o funcionamento da atividade cerebral. A Psilocibina diminui a atividade do Córtex Cingulado Posterior e do Córtex Pré-frontal Medial, enquanto aumenta a atividade da ínsula e do Córtex Pré-frontal Dorsolateral. Dessa maneira, essa atividade resulta na dissolução do ego e, respectivamente, aumenta e intensifica a experiência interna e emocional. Liga-se também ao receptor 5-HT, expandindo os níveis de glutamato, permitindo a transmissão sináptica e a formação de novas conexões sinápticas.



Fonte: Larrea A, et al., 2024.²⁴

2.2 Dimetiltriptamina (DMT)

O DMT, ou dimetiltriptamina, pode ser administrado com ou sem IMAOs, os inibidores da monoamina oxidase (MAO). O DMT administrado com IMAO chama-se “pharmahuasca”³⁰ ou “Ayahuasca”. Sem IMAOs, o DMT é rapidamente convertido em ácido indol-3-acético pela enzima MAO, tornando os chás feitos com folhas de DMT inativos oralmente devido ao metabolismo de primeira passagem. Dessa forma, torna-se extremamente potente quando há a combinação com harmala de *Banisteriopsis caapi*, uma IMAO, alcançando a circulação e o Sistema Nervoso Central.^{30,31} O chá de Ayahuasca, bebida de grande efeito alucinógeno utilizada principalmente por indígenas no noroeste amazônico, é obtido através da combinação de *Banisteriopsis caapi* com folhas de *Psychotria viridis* (*Rubiaceae*). É uma rica fonte de DMT (advindo da *P. viridis*), contendo também beta-carbolinas monoaminas oxidase (harmina, tetrahidroharmina (THH) e harmalina), advindas da *B. caapi*.^{32,33}

O DMT é estruturalmente semelhante à melatonina, ao neurotransmissor 5-HT e à classe de vasoconstritores triptanos; essa similaridade estrutural pode permitir que análogos sintéticos com pequenas alterações na molécula de DMT possam ser criados, de maneira que esses análogos não apresentem propriedades alucinógenas, mas sim um potencial terapêutico.³⁴ O DMT apresenta afinidade pelo receptor 5-HT, principalmente pelos subtipos 5-HT1A e 5-HT2A, podendo ter afinidade pelo 5-HT2C,^{31,33,34} e atua como agonista parcial nos receptores serotoninérgicos devido à sua semelhança estrutural com a serotonina.³⁴ Após ingerir o chá, é comum notar formigamento, aumento no batimento cardíaco e na pressão sanguínea, dilatação das pupilas e movimentos musculares involuntários,^{31,32} seguidos pelo início de imagens visuais e pelo aumento na velocidade dos pensamentos.³¹

Devido aos efeitos do chá, sugere-se que o DMT tenha maior ligação aos receptores 5-HT2A³⁵, pois são responsáveis pelo aumento de inositol trifosfato (IP3), elevando a secreção e motilidade dos órgãos, causando náuseas, taquicardia, tremores, midríase, vômitos e diarreia. Esses receptores estão fortemente relacionados aos efeitos alucinógenos, resultando em delírios, por exemplo.³⁴ A interação entre psicodélicos e o receptor 5-HT2A aumenta o disparo neural e, portanto, há a estimulação de expressão de genes precoces imediatos, que codificam fatores de transcrição (tais quais c-fos, egr-1 e egr-2) envolvidos na plasticidade sináptica e na cognição, como atenção e memória. O agonismo de 5-HT2A está mais relacionado aos efeitos agudos. Dados sugerem que usuários regulares apresentam mudanças estruturais, como diminuição da espessura cortical no córtex cingulado posterior (PCC). Por outro lado, há alteração de personalidade, com mudanças nas atitudes, com valores menos materialistas e maior abertura mental, uma vez que, ao

medir a tendência à religiosidade e à espiritualidade através dos controles em Autotranscendência, os usuários da Ayahuasca mostraram maior pontuação.³¹

Conforme descrito na figura 3, o efeito antidepressivo pode estar relacionado ao agonismo do DMT ao receptor 5-HT_{2A}. Além disso, os efeitos terapêuticos na depressão podem estar diretamente associados às beta-carbolinas, dado que a inibição da MAO é uma abordagem terapêutica conhecida para tratar esses distúrbios. Ademais, o THH presente na Ayahuasca é um inibidor da recaptação de serotonina e a inibição do transportador de serotonina é o principal mecanismo farmacológico de muitos dos antidepressivos atualmente usados na prática clínica. Assim, após a ingestão da Ayahuasca, há um aumento das concentrações de monoamina na sinapse, o que pode explicar a propriedade antidepressiva do chá.³¹ A ativação dos receptores corticais 5-HT_{2A} podem estimular a neurotransmissão de glutamato e pode aumentar a expressão de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro e o fator neurotrófico derivado da linha celular glial, os quais favorecem a neuroplasticidade e a neurogênese, aumentando o tamanho de espinhos dendríticos em neurônios corticais.³⁴

Figura 3. Representação dos principais mecanismos de ação do DMT. A interação com o receptor 5-HT_{2A}, o principal receptor onde o DMT atua, pode promover a neuroplasticidade uma vez que aumenta a liberação de glutamato e pelo estímulo da expressão de genes precoces imediatos. Outra forma de promoção à neuroplasticidade é devido à ativação do receptor sigma-1 intracelular (S1R), responsável pelo estímulo da neurogênese no hipocampo, assim como neuroproteção. A neuroplasticidade é um dos fatores responsáveis pelo efeito antidepressivo do DMT, além do agonismo do 5-HT_{2A} (que também leva à neuroplasticidade); das beta-carbolinas presentes no chá da Ayahuasca, as quais inibem a MAO; e da presença do THH, também no chá, que aumenta as concentrações de serotonina na sinapse ao inibir sua recaptação.³¹



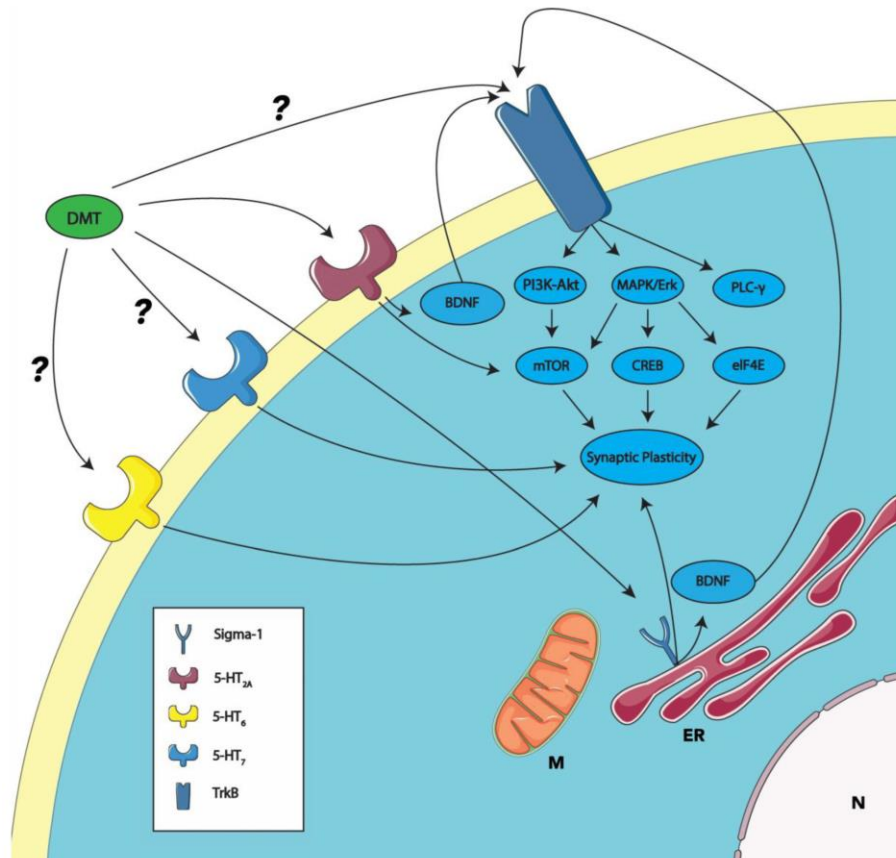
Fonte: Autoria Própria.

O DMT atua no receptor 5-HT_{1A}, de forma que há a diminuição do AMP cíclico (adenosina 3', 5'- monofosfato cíclico) e elevação da hiperpolarização da membrana, devido ao aumento da condução de K⁺, ocorrendo redução do tônus serotoninérgico, mas não é de grande importância para os efeitos psicodélicos, apesar de que esse mecanismo modula efeitos gerais do DMT. Esse receptor é principalmente pré-sináptico e é muito associado à atividade inibitória.^{31,34}

Conforme representado na figura 4, e assim como a Psilocibina, o DMT também possui afinidade pelo receptor sigma-1 intracelular (S1R), associado ao retículo endoplasmático, o que aumenta a atividade do segundo mensageiro BDNF, o qual age no receptor TrkB, ativando o mTOR, um mediador fundamental da plasticidade sináptica,³⁵ culminando na regulação positiva da plasticidade por meio da neurogênese no hipocampo, com formação de espinhas dendríticas, resultando na melhoria do mecanismo de aprendizagem e no comprometimento cognitivo, uma vez que a neurogênese hipocampal é um regulador-chave na cognição, memória e comportamento relacionado à emoção. Além disso, observa-se neuroproteção por reduzir a neuroinflamação.^{31,36} Os déficits na neurogênese adulta estão relacionados à depressão; modular a neurogênese é, portanto, um dos mecanismos de ação de antidepressivos.³⁷

Figura 4. Representação dos mecanismos de ação do DMT. Esse agente pode agir nos receptores Sigma-1, TrkB e serotoninérgicos – destes últimos, não se compreende até o momento o mecanismo de ação nos receptores 5-HT₆ e 5-HT₇, mas infere-se que estimulam a plasticidade sináptica. Até o momento, compreende-se que o DMT ativa o receptor 5-HT_{2A}, promovendo o aumento do segundo

mensageiro BDNF, que ativa o receptor TrkB e, em seguida, causa o aumento dos níveis de mTOR, principalmente, estimulando a plasticidade sináptica. Além disso, o DMT ativa o receptor Sigma-1, que aumenta os níveis de BDNF e, conseqüentemente, promove um novo aumento de mTOR e da plasticidade sináptica, impulsionando o processo.



Fonte: Colosimo FA et al., 2024.³⁵

No que se refere às diferenças de atitudes dos usuários, como apontado como um efeito do estímulo do receptor 5-HT_{2A}, o S1R também poderia estar envolvido, dado que, como alguns antidepressivos, como a fluvoxamina, estimulam esse receptor, teoriza-se que os efeitos antidepressivos relatados recentemente para a ayahuasca sejam, pelo menos parcialmente, mediados pelo estímulo do receptor S1R.³³

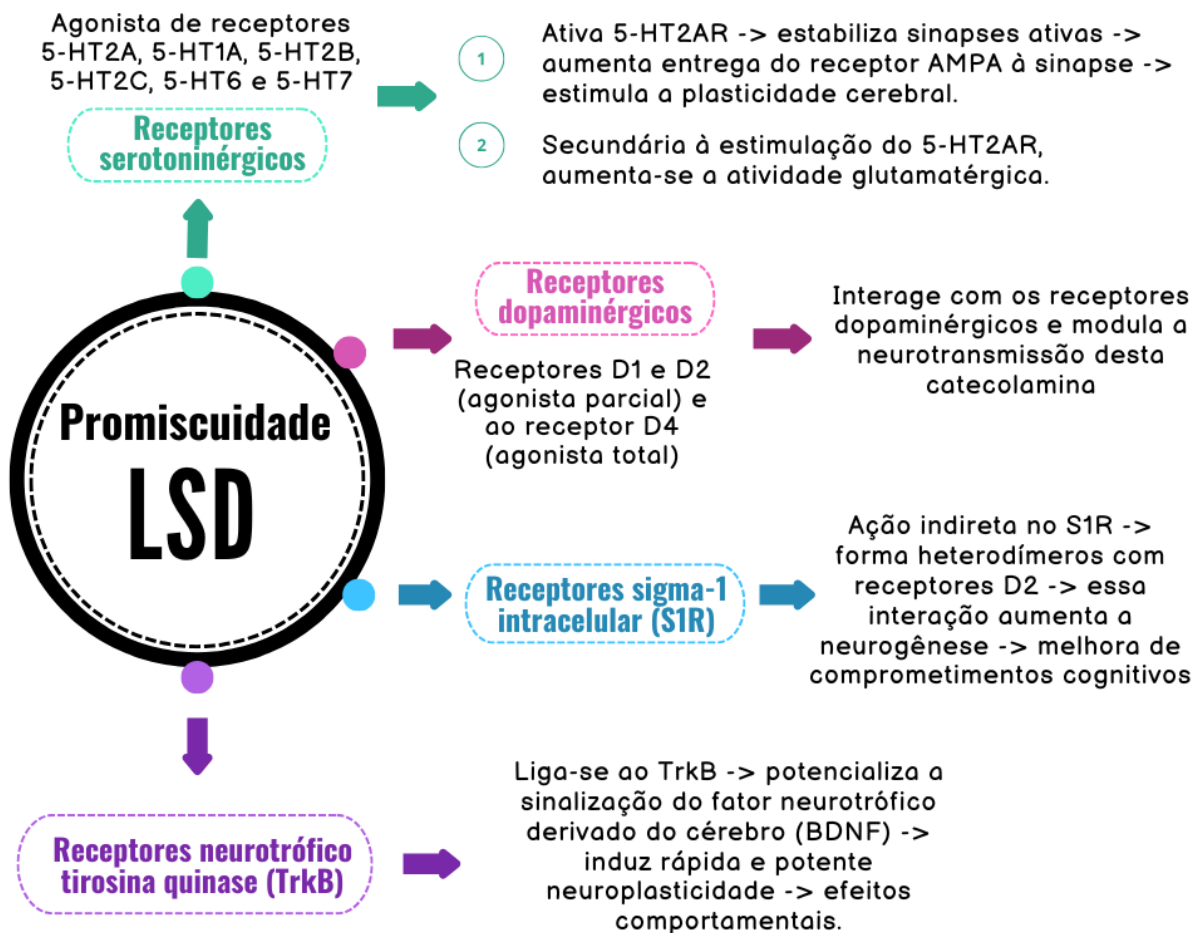
Em animais, ativando o S1R, o DMT exerce efeitos moleculares e comportamentais; além disso, bloqueia os canais de sódio e induz a hiperexcitabilidade em camundongos. O DMT é inclusive um agonista do receptor associado à amina traço (TAAR) e também atua como substrato dos transportadores de monoamina e serotonina da vesícula e aumenta o DMT intracelular para o receptor S1R, alcançando níveis farmacologicamente significativos.³¹

A redução do controle cognitivo exercido pelo córtex frontal, aliado à ativação aumentada nas áreas de processamento sensorial, de memória e emocional, leva à experiência visual da Ayahuasca.³¹ O DMT tem a capacidade de regular a expansão e o destino das populações de células-tronco e, portanto, pode contribuir para o processamento da memória e do aprendizado no giro dentado.³⁷ Já a experiência emocional está associada à estimulação de áreas de processamento emocional, como amígdala, ínsula e córtex cingulado anterior. A ativação da amígdala esquerda e do giro para-hipocampal pela Ayahuasca leva à abertura das vias límbicas do cérebro para influenciar o núcleo emocional do trauma de uma forma semelhante à psicoterapia afetiva.³¹

2.3 Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)

O LSD, ou dietilamida do ácido lisérgico, é uma droga promíscua,³⁸ com afinidade a vários receptores – conforme demonstrado pela Figura 5 –, e atua como agonista de receptores serotoninérgicos, em especial o receptor 5-HT_{2A}, além dos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ e 5-HT₇.³⁹ A ativação dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A} pelo LSD, no córtex pré-frontal medial, ativa a atividade serotoninérgica; já no núcleo dorsal do rafe, rico em receptores de 5-HT_{2A}, e na área tegmentar ventral, responsável por enviar sinais de DA, ativa a via dopaminérgica. Na fase inicial, o LSD envolve os receptores 5-HT_{2A} e, posteriormente, na segunda fase, liga-se aos receptores de dopamina D₂; porém também apresenta afinidade pelos receptores D₁ e D₄.³⁸ O LSD se liga aos receptores D₁ e D₂ como um agonista parcial e ao receptor D₄ como um agonista total, porém o LSD não apenas interage com os receptores DA, mas também modula a neurotransmissão desta catecolamina.³⁹

Figura 5. Esquema representando os receptores em que o LSD se liga, sendo eles receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, sigma-1 intracelular e neurotrófico tirosina quinase.³⁹



Fonte: Autoria Própria.

O LSD induziu o aumento do atraso de liberação de glutamato nos neurônios piramidais da camada V no córtex pré-frontal do rato após uma corrente pós-sináptica excitatória (EPSCs); dessa forma, houve uma liberação excessiva de glutamato, levando a um estado hiperglutamatérgico.³⁹ A ativação de transmissão do glutamato no córtex pré-frontal é secundária à estimulação do receptor 5-HT2A, e o aumento da atividade glutamatérgica pode resultar em efeitos modulatórios posteriores em áreas subcorticais e alterações nas funções de controle do processamento sensorial e cognitivo.⁴⁰

O LSD também se liga a receptores adrenérgicos α_2 e, com menor potência, aos receptores adrenérgicos α_1 , mas seu papel ainda não é compreendido.⁴⁰ O LSD tem uma ação indireta no receptor sigma-1 intracelular (S1R), que pode estar envolvido nas melhorias clínicas provocadas pelo LSD, uma vez que o S1R forma heterodímeros com receptores D2, e essa interação aumenta a neurogênese, melhorando comprometimentos cognitivos.⁴¹ No entanto, essa droga estimula o

sistema simpático, o que causa hipertermia, sudorese, palpitações, elevação da pressão arterial, convulsões, aumento da tensão muscular, tremores e incoordenação muscular.⁴⁰

O LSD induz o aumento da conectividade funcional entre o tálamo e as regiões corticais sensoriais-somatomotoras e ao córtex cingulado posterior; ele também diminui a conectividade ao córtex temporal. Isso pode sugerir um fortalecimento de conexões entre o tálamo e áreas corticais específicas, aumentando o processamento de informações sensoriais. Essa alteração em percepções sensoriais pode facilitar a autoanálise do indivíduo e do seu ambiente e pode ajudar a reduzir padrões de pensamento rígidos ou ruminativos, muito comuns em transtornos como a Depressão Maior.^{38,40} Ademais, baixas doses de LSD parecem estar associadas a mudanças no humor positivo, após aumento na conectividade da amígdala e do córtex frontal.³⁸

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e seu receptor TrkB (receptor neurotrófico tirosina quinase) são mediadores da plasticidade e da ação terapêutica dos antidepressivos convencionais, uma vez que estes se ligam diretamente ao TrkB e potencializam a sinalização do BDNF. No entanto, essa ação também foi implicada na ação psicodélica, somada à ativação do receptor 5-HT_{2A} e estabilização das sinapses ativas, e aumento da entrega do receptor AMPA à sinapse, que medeia o desenvolvimento da rede neuronal, o que estimula a plasticidade cerebral – portanto, o LSD apresenta, nesse contexto, ação semelhante ao dos antidepressivos. Porém, psicodélicos atingem o cérebro após uma única dose e ligam-se ao TrkB com afinidades maiores que os antidepressivos, induzindo rápida e potentemente a neuroplasticidade e levando a efeitos comportamentais mais persistentes produzidos pelos psicodélicos quando comparados com outros antidepressivos e gerando um efeito de “reinicialização” relatado por indivíduos.^{41,42}

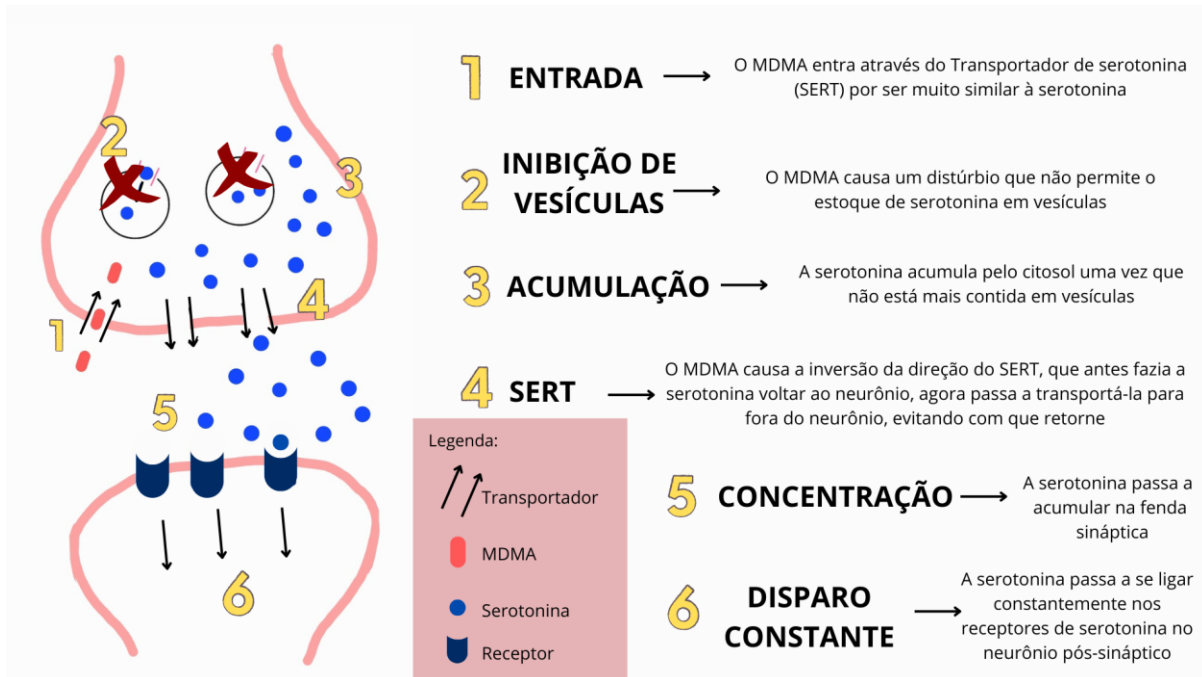
Um evento comum é a alteração na percepção visual, associados a diminuições nas oscilações α nas áreas parieto-occipitais posteriores do cérebro, o que infere um aumento da excitabilidade da via visual.³⁸ O LSD aumenta a conectividade funcional tálamo-cortical em estado de repouso (RSFC) – o RSFC induzido por LSD entre o tálamo e o giro fusiforme direito e a ínsula correlaciona-se, respectivamente, com alterações visuais e auditivas subjetivas. Apesar da indução de uma maior conectividade entre as redes neurais, o RSFC é globalmente diminuído, após a administração de LSD, dentro dessa rede, muito importante para os potenciais efeitos antidepressivos estudados com o uso de LSD, uma vez que, na depressão, é comum ocorrer aumentos no RSFC.⁴⁰

2.4 MDMA, também conhecido como “Ecstasy”

O \pm 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA) é quimicamente classificado como um derivado da metanfetamina, mas comportamentalmente é considerado um estimulante-psicodélico – uma vez que apresenta efeitos comportamentais, como maior empatia, confiança, extroversão e sociabilidade –, estando dentro da classe das feniletilaminas.⁴³ Na década de 1980, o MDMA passou a ser chamado de “Ecstasy” pelas ruas, uma vez que foi sintetizado e distribuído ilícitamente, e produz, em indivíduos saudáveis, um estado facilmente controlado e reversível de consciência alterada.⁴⁴

Embora o mecanismo terapêutico do MDMA não seja totalmente compreendido, a experiência clínica indica que benefícios duradouros são mais prováveis de ocorrer quando ele é usado como um complemento à psicoterapia.⁴⁰ O MDMA apresenta uma gama de receptores e de transportadores cerebrais em que consegue se ligar, com afinidade pelos receptores 5-HT, DA, muscarínicos, histamínicos e adrenérgicos. Além disso, essa droga aumenta os níveis extracelulares de SER, NE e DA, revertendo seus transportadores (SERT, NET e DAT), principalmente acumulando serotonina, o que foi demonstrado na Figura 6.⁴¹ O MDMA também estimula a liberação de hormônios, incluindo oxitocina, vasopressina e cortisol.⁴⁰

Figura 6. Representação do mecanismo de ação principal do MDMA, com atuação principalmente na serotonina. O MDMA, após adentrar o neurônio pelo Transportador de Serotonina, causa a inibição de vesículas que retém a serotonina, de forma que essa catecolamina se acumule no citosol. Após isso, o MDMA causa a reversão do Transportador de Serotonina, de forma que a serotonina consiga sair do neurônio, acumulando na fenda sináptica; essa catecolamina se liga em seu receptor, o que causa um disparo constante.⁴⁵

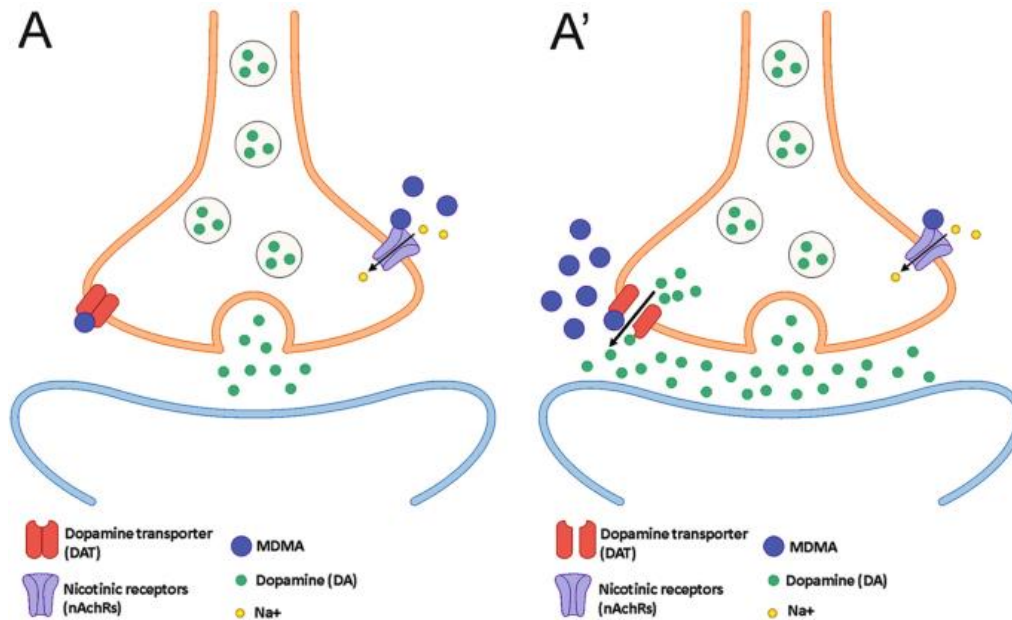


Fonte: Autoria Própria.

Um estudo revelou que altas doses de MDMA em camundongos extinguiram a memória associada ao medo, assim como mostrou-se como antidepressivo em um teste de nado forçado.^{40,46} Como em doses inferiores não se observaram efeitos antidepressivos, teoriza-se que o MDMA em doses baixas necessita de administração crônica para reduzir o comportamento depressivo, da mesma forma que os principais antidepressivos de doses baixas funcionam. No entanto, em doses inferiores, houve aumento da sociabilidade, relacionada à ação do MDMA no SERT⁴³ e à ativação do receptor 5-HT1B dentro do nucleus accumbens.^{39,43}

Conforme representado na Figura 7, a ligação do MDMA no DAT tem como consequência o aumento na liberação de dopamina.⁴⁷ Isso gera efeitos recompensadores, o que revela que os subtipos de receptores DA têm papéis modulatórios diferenciais na hiperatividade induzida por MDMA. A ativação do receptor D1 modifica o tipo de atividade (linear versus circunscrita), enquanto a ativação do receptor D2 contribui para o comportamento repetitivo de circulação em camundongos.⁴⁶

Figura 7. Mecanismo de ação do MDMA no Transportador de Dopamina. O MDMA, ao se ligar no Transportador de Dopamina, abre a passagem da Dopamina, causando sua liberação.



Fonte: Rizzo FR et al., 2022.⁴⁷

Os mecanismos terapêuticos do MDMA estão relacionados à liberação de 5-HT_{2A} mediada por SERT. Dados mais recentes mostraram que o MDMA comumente induz efeitos colaterais que incluem ranger de dentes, cerrar os maxilares, dor de cabeça, falta de apetite, fadiga, tontura e náusea, mas que estes são mais frequentemente leves a moderados e se resolvem sem assistência logo após o tratamento.³⁹ Infelizmente, o MDMA não é um forte candidato à terapêutica da Depressão Maior até o momento, com poucas e limitadas pesquisas à favor do seu efeito antidepressivo, mas dados preliminares inferem grande efeito terapêutico quando se trata de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) e alcoolismo.⁴⁸

CONCLUSÃO

Os psicodélicos Psilocibina, DMT, LSD e MDMA apresentam mecanismos de ação promissores para o tratamento do TDM, especialmente em casos de DRT, pois atuam principalmente através da modulação dos sistemas serotoninérgicos e dopaminérgicos, com efeitos significativos na neuroplasticidade e conectividade cerebral – dessa forma, esses agentes são alvos de estudo bem embasados para o tratamento desse distúrbio. Embora a plasticidade não seja por si só uma ação “antidepressiva”, os antidepressivos no geral possuem grande eficácia na condução da neuroplasticidade para os circuitos da depressão; dessa forma, a principal diferença entre os antidepressivos e os psicodélicos é que estas substâncias possuem um mecanismo de ação rápido,

diferentemente dos medicamentos convencionais, podendo induzir efeitos antidepressivos em questão de horas ou dias após uma única administração.

Os psicodélicos produzem estados cerebrais alterados e simultaneamente ativam cascatas moleculares ligadas à plasticidade, permitindo que circuitos patológicos que controlam o humor, o medo e a recompensa sejam reparados e garantindo o crescimento de neurônios corticais, consolidando os robustos efeitos da experiência para retenção de longo prazo. Além disso, promovem a plasticidade neural, potencialmente "reiniciando" circuitos cerebrais disfuncionais associados à depressão, e possuem efeitos duradouros, especialmente quando combinados com psicoterapia. Ademais, evidências sugerem que é possível a manipulação dessas substâncias de forma que não ocorra fortes experiências alucinógenas, uma das maiores limitações desse método, mas que podem ser contornadas.

Apesar de apresentarem efeitos colaterais, estes são normalmente transitórios e manejáveis, quando em ambiente controlado. É de grande importância, no entanto, notar que, mesmo com resultados promissores, os psicodélicos são substâncias que permanecem em desenvolvimento. Faz-se imprescindível maiores estudos clínicos para compreender a eficácia, a segurança, as dosagens mais adequadas e as formas de administração quando nos referimos a esses compostos. Além disso, as questões éticas e legais são limitações de impacto que precisam ser consideradas. No geral, esses agentes apresentam resultados promissores, sendo uma abordagem com potencial de romper barreiras no tratamento do Transtorno Depressivo Maior e para pacientes que não respondem às terapias convencionais.

AGRADECIMENTOS

Prestamos os nossos sinceros agradecimentos aos nossos professores que nos guiaram durante esses 4 anos de faculdade, e principalmente para nossa orientadora Prof. Dra Beatriz Xylaras por todo o ensino durante este último ano do nosso curso de graduação e para o Prof. Dr. Fredson Torres, que com sua paixão pela pesquisa e entusiasmo contagiante, despertou em nós um interesse genuíno para pesquisar cada vez mais sobre nosso tema. Somos gratas pelos ensinamentos, incentivo constante e trocas valiosas. Elas foram fundamentais para o resultado desse projeto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Byock I. Taking Psychedelics Seriously. *Journal of Palliative Medicine*. 2018 Apr;21(4):417–21.
- ² Maria, de M. Mental Health in Brazil: challenges for building care policies and monitoring determinants. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2023 Jan 1;32(1).
- ³ Meleiro A, Teng CT, Demetrio FN, Batista VC, Vieira LF, Elorza PM. Understanding the journey of patients with depression in Brazil: A systematic review. *Clinics [Internet]*. 2023 Jan 1;78:100192. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1807593223000285>
- ⁴ Lopes C de S, Gomes NL, Junger WL, Menezes PR. Trend in the prevalence of depressive symptoms in Brazil: results from the Brazilian National Health Survey 2013 and 2019. *Cadernos de Saúde Pública*. 2022;38(suppl 1).
- ⁵ Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet [Internet]*. 2018 Feb 21;391(10128):1357–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477251/>
- ⁶ Kubitz N, Mehra M, Potluri RC, Garg N, Cossrow N. Characterization of Treatment Resistant Depression Episodes in a Cohort of Patients from a US Commercial Claims Database. Quinn TJ, editor. *PLoS ONE*. 2013 Oct 18;8(10):e76882.
- ⁷ Kalfas M, Taylor RH, Dimosthenis Tsapekos, Young AH. Psychedelics for treatment resistant depression: are they game changers? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2023 Nov 10;
- ⁸ Sipan Haikazian, Chen-Li D, Johnson DE, Fancy F, Levinta A, Muhammad Ishrat Husain, et al. Psilocybin-Assisted Therapy for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Research*. 2023 Nov 1;329:115531–1.

⁹ Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*. 2022 Nov 3;387(18):1637–48.

¹⁰ Fox ME, Lobo MK. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. *Molecular Psychiatry*. 2019 Apr 9;24(12):1798–815

¹¹ Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2017 Jun;27(27):101–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876201816303197>

¹² Pl D. Depression: The Case for a Monoamine Deficiency [Internet]. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10775018/>

¹³ Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013 Aug;246:199–229.

¹⁴ Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. [The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression]. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)* [Internet]. 2004 Sep 1;26(3):189–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645065/>

¹⁵ Tartt AN, Mariani MB, Hen R, Mann JJ, Boldrini M. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. *Molecular Psychiatry*. 2022 Mar 30;27(6).

¹⁶ Pandarakalam JP. CHALLENGES OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. *Psychiatria Danubina*. 2018 Sep 28;30(3):273–84.

¹⁷ Medicamentos para tratamento do Transtorno Depressivo Maior — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. www.gov.br. 2022

[cited 2024 Jul 24]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_transtorno-depressivo-maior_publicado.pdf/view

¹⁸ Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules* [Internet]. 2021 Jan 1;26(10):2948. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8156539/>

¹⁹ Mahapatra A, Gupta R. Role of psilocybin in the treatment of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* [Internet]. 2016 Oct 27;7(1):54–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5228719/>

²⁰ Hendricks PS, Johnson MW, Griffiths RR. Psilocybin, psychological distress, and suicidality. *Journal of Psychopharmacology*. 2015 Sep;29(9):1041–3.

²¹ Harari R, Chatterjee I, Dmitriy Getselter, Elliott E. Psilocybin induces acute anxiety and changes in amygdalar phosphopeptides independently from the 5-HT_{2A} receptor. *iScience* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 May 11];27(5):109686–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11039401/>

²² Goel DB, Zilate S. Potential therapeutic effects of psilocybin: A systematic review. *Cureus*. 2022 Oct 12;14(10).

²³ Ling S, Ceban F, Lui LMW, Lee Y, Teopiz KM, Rodrigues NB, et al. Molecular Mechanisms of Psilocybin and Implications for the Treatment of Depression. *CNS Drugs* [Internet]. 2021 Nov 17;36(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34791625/>

²⁴ Larrea A, Sánchez-Sánchez L, Eguzkiñe Diez-Martin, Ane Elexpe, María Torrecilla, Egoitz Astigarraga, et al. Mitochondrial Metabolism in Major Depressive Disorder: From Early Diagnosis to Emerging Treatment Options. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Mar 17;13(6):1727–7.

²⁵ Prouzeau D, Conejero I, Voyvodic PL, Becamel C, Abbar M, Lopez-Castroman J. Psilocybin Efficacy and Mechanisms of Action in Major Depressive Disorder: a Review. *Current Psychiatry Reports*. 2022 Aug 12;24(10).

- ²⁶ Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2020 Nov 4;78(5):481–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643046/>
- ²⁷ Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and Safety of psilocybin-assisted Treatment for Major Depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 2022 Feb 15;36(2):151–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/02698811211073759>
- ²⁸ Feulner L, Thanpicha Sermchaiwong, Rodland N, Galarneau D. Efficacy and Safety of Psychedelics in Treating Anxiety Disorders. *The Ochsner journal* [Internet]. 2023 Jan 1;23(4):315–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10741816/#R68>
- ²⁹ Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Research Bulletin* [Internet]. 2016 Sep;126(1):74–88. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5048497/>
- ³⁰ Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 2008 May 30;22(6):603–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056407/>
- ³¹ Barker SA. Administration of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in psychedelic therapeutics and research and the study of endogenous DMT. *Psychopharmacology*. 2022 Jan 22;
- ³² Machado LC, Da Cruz RH, Higa SS, Silva TRB, Lima TC, Seriani R. Aspectos Farmacológicos e Toxicológicos do Alcaloide N, N – Dimetiltriptamina (DMT). *Brazilian Journal of Natural Sciences*. 2020 Mar 11;3(1):259.
- ³³ Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M, Pascual JC, Álvarez E, de la Fuente Revenga M, et al. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain research bulletin* [Internet]. 2016;126(Pt 1):89–101. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976063>
- ³⁴ Brito-da-Costa AM, Dias-da-Silva D, Gomes NGM, Dinis-Oliveira RJ, Madureira-Carvalho Á. Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N,N-Dimethyltryptamine (DMT),

Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. *Pharmaceuticals*. 2020 Oct 23;13(11):334.

³⁵ Colosimo FA, Borsellino P, Krider RI, Marquez RE, Vida TA. The Clinical Potential of Dimethyltryptamine: Breakthroughs into the Other Side of Mental Illness, Neurodegeneration, and Consciousness. *Psychoactives*. 2024 Feb 26;3(1):93–122.

³⁶ Yarbrough K, Solymar Santiago Bonilla, Evins G, Colón J, Kitchens B. DMT: Mechanisms, Psychological and Physiological Effects, and Its Dual Role as a Drug of Abuse and Potential Health Benefit [Internet]. *NSUWorks*. 2024. Available from: https://nsuworks.nova.edu/hpd_corx_stuarticles/10

³⁷ Barker SA. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2018 Aug 6;12(536). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6088236/>

³⁸ De Gregorio D, Comai S, Posa L, Gobbi G. d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016 Nov 23;17(11):1953.

³⁹ Morales-Garcia JA, Calleja-Conde J, Lopez-Moreno JA, Alonso-Gil S, Sanz-SanCristobal M, Riba J, et al. N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Translational Psychiatry* [Internet]. 2020 Sep 28 [cited 2021 Jul 15];10(1):1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-01011-0>

⁴⁰ Gregorio DD, Aguilar-Valles A, Preller KH, Heifets BD, Hibicke M, Mitchell J, et al. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. *Journal of Neuroscience*. 2021 Feb 3;41(5):891–900.

⁴¹ Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2017 Apr 27;42(11):2114–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5603820/>

⁴² Inserra A, De Gregorio D, Gobbi G. Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms. Nader M, editor. *Pharmacological Reviews*. 2020 Dec 16;73(1):202–77.

- ⁴³ Moliner R, Giry M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, et al. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nature Neuroscience* [Internet]. 2023 Jun 1;26(6):1032–41. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41593-023-01316-5>
- ⁴⁴ Nutt D. Psychedelic drugs-a new era in ^[SEP]psychiatry? *Dialogues in Clinical Neuroscience* [Internet]. 2019;21(2):139–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636488/>
- ⁴⁵ Halberstadt AL, Nichols DE. Serotonin and Serotonin Receptors in Hallucinogen Action. *Handbook of Behavioral Neuroscience* [Internet]. 2010 [cited 2019 Nov 10];621–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156973391070103X>
- ⁴⁶ Pantoni MM, Kim JL, Van Alstyne KR, Anagnostaras SG. MDMA and memory, addiction, and depression: dose-effect analysis. *Psychopharmacology*. 2022 Feb 18;239(3):935–49.
- ⁴⁷ Rizzo FR, Bruno A, Federici M, Mercuri NB. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and Synaptic Dopamine. *Springer eBooks*. 2022 Jan 1;2195–213.
- ⁴⁸ Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and psychedelic-assisted Psychotherapy. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2020 Feb 26;177(5):391–410. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>