



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**GUILHERME PAIVA DE ARAUJO PEIXOTO**

**AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIDEPRESSIVO E ANSIOLÍTICO DE EXTRATO DE**  
***Psilocybe cubensis* EM UM MODELO DE NEUROINFLAMAÇÃO EM**  
**CAMUNDONGOS**

**FORTALEZA**

**2025**

GUILHERME PAIVA DE ARAUJO PEIXOTO

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIDEPRESSIVO E ANSIOLÍTICO DE EXTRATO DE  
*Psilocybe cubensis* EM UM MODELO DE NEUROINFLAMAÇÃO EM CAMUNDONGOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa

FORTALEZA

2025

- 
- P43a      Peixoto, Guilherme Paiva de Araújo.  
Avaliação do efeito antidepressivo e ansiolítico de extrato de *Psilocybe cubensis* em um modelo de neuroinflamação em camundongos / Guilherme Paiva de Araújo Peixoto. – 2025.  
90 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2025.  
Orientação: Profa. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa.
1. Depressão. 2. Ansiedade. 3. Neuroinflamação. 4. Psilocibina. 5. Extrato. I. Título.
- CDD 615.1
-

GUILHERME PAIVA DE ARAUJO PEIXOTO

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIDEPRESSIVO E ANSIOLÍTICO DE EXTRATO DE  
*Psilocybe cubensis* EM UM MODELO DE NEUROINFLAMAÇÃO EM CAMUNDONGOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Joel Porfírio Pinto  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Jamile Magalhães Ferreira  
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

Ao meu avô, Paulo Peixoto de Araujo.

À Isabela Rego de Sá Barreto.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Valder e Eleonora, por todo o apoio, suporte, carinho, motivação e amor que me foram fornecidos não só durante a execução desse trabalho, mas por toda a vida. Essa e todas as demais conquistas da minha vida devo a vocês.

À minha irmã, Maria Cecília, que mesmo distante fisicamente se faz presente com mensagens de apoio, carinho, amor e fraternidade. Obrigado por sempre torcer por mim.

À minha avó, que sempre foi um exemplo de cuidado, amor e doçura.

À minha orientadora, Prof. Dra. Cléa Florenço, por ter me aceitado em seu laboratório e topado embarcar junto comigo nessa jornada científica desafiadora e enriquecedora. Agradeço pela paciência, pelos ensinamentos, pela orientação, pela disponibilidade, pela cobrança e disciplina, mas principalmente pelo carinho e pela amizade que foram fundamentais na minha formação.

À Dra. Iardja Stéfane, por todos os ensinamentos, pela paciência e pela disponibilidade que forneceram as bases para a execução desse trabalho. Sem você eu não teria chegado até aqui

Aos meus colegas do mestrado, Kalleu de Alencar, Sheila Mara, Dilailson Costa, Pedro Lima, Carla Brígida e Lorena Martins que me acompanharam e deram forças na desafiadora trajetória na pós-graduação. Agradeço por todo o apoio e pelos momentos de descontração essenciais para aliviar as tensões do dia a dia.

Aos demais orientandos da Professora Cléa, em especial, Larice Carvalho, Manoela Rebouças, Daniel Moreira, Victor Celso e Guendalina Corsi, pela ajuda essencial na execução de protocolos e por todos os ensinamentos durante a trajetória no mestrado.

A toda a equipe do Laboratório de Neuropsicofarmacologia (LNF) pela amizade, apoio e valiosa contribuição para esse trabalho.

À equipe do Laboratório de Polímeros e Inovação de Materiais (LABPIM) do Departamento de Química que realizaram a extração das amostras de cogumelos utilizadas nesse trabalho. Em especial à Professora Elenir e ao Denis Gomes.

À equipe do Laboratório de Neurociências e Comportamento (LNC) por disponibilizarem o espaço para a condução de análises, pelo apoio e pela ajuda prestados na execução desse trabalho. Em especial ao Arnaldo Viana.

A todos os docentes do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da UFC pelos ensinamentos transmitidos que foram essenciais para a minha formação.

À Comissão de Ética em Uso de Animais (CEUA) pela aprovação do projeto com condições éticas e responsáveis.

A toda a equipe de veterinários e técnicos do Biotério Prof. Eduardo Torres, pela ajuda na execução dos protocolos experimentais, pela paciência, esclarecimento e gentileza. Em especial à Gabriela e ao Augusto

Aos 148 camundongos C57BL/6 que deram suas vidas em nome da ciência para a execução desse trabalho.

À equipe do Núcleo de Estudos em Microscopia e Processamento de Imagens (NEMPI) pelos ensinamentos e ajuda na confecção de lâminas para execução do trabalho. Em especial ao Junior, à Ludimila e à Sthefane.

À equipe do Setor de Importações da UFC, na pessoa do Júnior Rodrigues, que auxiliou na elaboração de documentos essenciais junto à ANVISA para o amparo legal da pesquisa.

A todos os funcionários e técnicos do Nucleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) pela ajuda durante todo o meu mestrado.

Aos meus amigos de longa data do colégio, que acompanham e celebram minhas conquistas. Agradeço pelo companheirismo, palavras de apoio, risadas e reflexões ao longo da vida que carrego com carinho por onde passo. Em especial a Davi Mendes, Eduardo Linhares, Ricardo Mendes, Gabriel Mendonça, Pedro Sales, Victor Farias, João Vitor Câmara, Victor Farias, João Vitor Petrola, Rodrigo Gomes, Pietro Portugal, Caio Souza e a todos do “Bagre”.

Aos amigos Matheus Schuch, Leonardo Sambonet, Igor Emílio, José Victor Martins, André Arnaud, Fernanda Duarte, Lara Alves, Bernardo Gomes, Lucas Abdalah, Miguel Abdala, Marcel Jucá, Walber Junior, Enzo Matias, Eros Muniz e Vinicius Cardoso, pelos momentos de música, risadas e descontração, pelo incentivo e pela força que me transmitem constantemente, deixando a vida mais leve.

Às amigas Luisa Machado, Beatriz Sá e Carol Ary, que me fazem lembrar constantemente que os amigos são a família que escolhemos. Obrigado por todo o carinho, pelas conversas profundas, risadas e conselhos.

A Ariza Torquato, que esteve ao meu lado durante a maior parte da condução desse trabalho. Agradeço pela parceria e companheirismo e pelo amor, carinho e coragem transmitidos incondicionalmente ao longo dos anos. Essa conquista tem muito de você e sem o seu apoio eu não teria conseguido chegar até aqui.

Ao meu psicólogo, Ben Hur, por toda a escuta, conselhos, amizade e ternura que foram fundamentais para mim durante todo o trajeto do mestrado.

À Universidade Federal do Ceará, por meio do NPDM, pela disponibilização dos espaços e recursos para a condução desse trabalho.

Às agências de fomento, CAPES e CNPq pela disponibilização de recursos para a realização deste trabalho.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, meu muito obrigado!

## RESUMO

A depressão é um transtorno comum, recorrente e uma das principais causas de incapacidade no mundo. Trata-se de uma condição complexa, frequentemente coexistente com outras doenças psiquiátricas, como a ansiedade. No Brasil, estima-se que cerca de 6% da população apresente depressão, enquanto a prevalência da ansiedade é de 27%. Apesar dos tratamentos existentes, 30% dos pacientes com transtornos depressivos não respondem adequadamente aos antidepressivos disponíveis, que apresentam limitações, como efeitos colaterais e eficácia insatisfatória. Assim, torna-se necessária a busca por terapias mais eficientes. A neurogênese desses transtornos permanece pouco elucidada e estudos recentes reforçam a teoria da neuroinflamação como possível mecanismo envolvido em sua etiologia. Paralelamente, os mecanismos de ação de drogas psicodélicas, como a psilocibina, também não estão totalmente esclarecidos, embora evidências clínicas recentes demonstrem seu potencial terapêutico. Esse cenário incentiva investigações pré-clínicas para compreender a ação dessas substâncias. O objetivo deste trabalho foi investigar a potencial atividade antidepressiva e ansiolítica de um extrato contendo psilocibina e sua possível ação antineuroinflamatória em um modelo pré-clínico de neuroinflamação. Para isso, obteve-se um extrato liofilizado de *Psilocybe cubensis*. Camundongos machos C57BL/6 foram tratados com lipopolissacarídeo (LPS, 0,5 mg/kg) durante dez dias consecutivos. Uma hora após a última dose de LPS, administrou-se o extrato (40 mg/kg ou 100 mg/kg), solução salina (0,9%) ou Escitalopram (10 mg/kg). Os animais foram submetidos a testes comportamentais: nado forçado e borrifamento de sacarose (depressão), campo aberto (locomotoção), labirinto em cruz elevada e placa perfurada (ansiedade). Em seguida, foram eutanasiados para coleta de hipocampo e córtex pré-frontal para avaliações neuroquímicas. Como resultado, observou-se que o extrato apresentou os alcaloides de interesse e o LPS induziu comportamento depressivo e ansioso-símile na maioria dos testes. A menor dose do extrato reverteu parcialmente esses efeitos em alguns testes, como evidenciado pela redução no tempo de latência e aumento de groomings no teste de sacarose, além de melhora em parâmetros de exploração e ansiedade na placa perfurada. Nos testes neuroquímicos, o LPS aumentou marcadores inflamatórios, sem reversão pelos tratamentos. Os achados sugerem que o extrato de *P. cubensis* pode contribuir para o tratamento de transtornos neuropsiquiátricos e destacam a importância de estudos futuros para elucidar seus mecanismos de ação no contexto da neuroinflamação.

**Palavras-chaves:** Depressão; Ansiedade; Neuroinflamação; Psilocibina; Extrato.

## **EVALUATION OF THE ANTIDEPRESSANT AND ANXIOLYTIC EFFECTS OF *Psilocybe cubensis* EXTRACT IN A MOUSE MODEL OF NEUROINFLAMMATION**

### **ABSTRACT**

Depression is a common, recurrent disorder and one of the leading causes of disability worldwide. It is a complex condition that frequently coexists with other psychiatric disorders, such as anxiety. In Brazil, it is estimated that approximately 6% of the population has depression, while the prevalence of anxiety is 27%. Despite available treatments, about 30% of patients with depressive disorders do not respond adequately to existing antidepressants, which present limitations such as side effects and unsatisfactory efficacy. Therefore, the search for more effective therapies is necessary. The neurogenesis of these disorders remains poorly elucidated, and recent studies reinforce the theory of neuroinflammation as a possible mechanism involved in their etiology. In parallel, the mechanisms of action of psychedelic drugs, such as psilocybin, are also not fully understood, although recent clinical evidence demonstrates their therapeutic potential. This scenario encourages preclinical investigations to better understand the action of these substances. The aim of this study was to investigate the potential antidepressant and anxiolytic activity of an extract containing psilocybin and its possible antineuroinflammatory action in a preclinical model of neuroinflammation. For this purpose, a lyophilized extract of *Psilocybe cubensis* was obtained. Male C57BL/6 mice were treated with lipopolysaccharide (LPS, 0.5 mg/kg) for ten consecutive days. One hour after the last dose of LPS, the extract (40 mg/kg or 100 mg/kg), saline solution (0.9%), or escitalopram (10 mg/kg) was administered. The animals were subjected to behavioral tests: forced swim and sucrose splash tests (depression), open field (locomotion), elevated plus maze, and hole-board test (anxiety). Subsequently, the animals were euthanized for hippocampus and prefrontal cortex collection for neurochemical evaluations. The results showed that the extract contained the alkaloids of interest and that LPS induced depressive- and anxiety-like behavior in most tests. The lower dose of the extract partially reversed these effects in some tests, as evidenced by reduced latency time and increased grooming in the sucrose splash test, as well as improvements in exploratory and anxiety-related parameters in the hole-board test. In neurochemical analyses, LPS increased inflammatory markers, with no reversal by the treatments. These findings suggest that the *P. cubensis* extract may contribute to the treatment of neuropsychiatric disorders and highlight the importance of future studies to elucidate its mechanisms of action in the context of neuroinflammation.

**Key words:** Depression; Anxiety; Neuroinflammation; Psilocybin; Extract.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Sintomas mais comuns na ansiedade e na depressão de acordo com o DSM-5 .....	20
Figura 2 - Teorias atuais acerca da fisiopatologia da depressão .....	22
Figura 3 – Esquema simplificado da interação entre inflamação central e periférica, neuroinflamação e o eixo HHA no desenvolvimento da depressão .....	25
Figura 4 - Esquema estrutural da de bactérias gram-negativas .....	27
Figura 5 - Estrutura do LPS.....	27
Figura 6 - Albert Hoffman segurando uma representação 3d da molécula de LSD-25 .....	30
Figura 7 – Mecanismo de ação dos psicodélicos em neurônio serotoninérgicos .....	31
Figura 8 - – Composição estrutural da psilocibina, da psilocina e da serotonina.....	36
Figura 9 – Representação do delineamento experimental .....	46
Figura 10 – Representação do teste do nado forçado .....	48
Figura 11 – Representação do teste do campo aberto .....	49
Figura 12 – Representação do teste da borrifagem de sacarose .....	50
Figura 13 – Representação do teste do labirinto em cruz elevado .....	51
Figura 14 – Representação do teste da placa perfurada.....	51
Figura 15 - Cromatograma Uv-Vis a 275 nm dos extratos analisados por UPLC-PDA-ESI-QDA do extrato de PC-TAT .....	53
Figura 16 - Efeito da administração de extrato de <i>P. cubensis</i> sobre o tempo de imobilidade de camundongos no teste do nado forçado.....	55
Figura 17 - Efeito da administração de extrato de <i>P. cubensis</i> sobre os parâmetros de autocuidado e comportamento motivacional no teste de borrifagem da sacarose.....	57
Figura 18 - Efeito da administração de extrato de <i>P. cubensis</i> sobre os parâmetros preditivos de locomoção, exploração e comportamento ansiogênico no teste do campo aberto .....	59
Figura 19 - Efeito da administração de extrato de <i>P. cubensis</i> sobre os parâmetros preditivos de exploração, comportamento de risco e comportamento ansiogênico no teste do labirinto em cruz elevada .....	61
Figura 20 - Efeito da administração de extrato de <i>P. cubensis</i> sobre os parâmetros preditivos de comportamento exploratório e ansioso no teste da placa perfurada .....	62
Figura 21 - Efeito da administração de extrato de <i>P. cubensis</i> sobre a concentração de TNF no hipocampo .....	63
Figura 22 - Efeito da administração de extrato de <i>P. Cubensis</i> sobre a concentração de TNF no córtex .....	63

Figura 23 - Efeito da administração de extrato de <i>P. cubensis</i> sobre a concentração de IL-6 no hipocampo .....	64
Figura 24 - Efeito da administração de extrato de <i>P. cubensis</i> sobre a concentração de IL-6 no córtex .....	65

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Substâncias identificadas nos extratos em modo ESI positivo no extrato (proporções relativas dos constituintes por UV-VIS a 275 nm).....	54
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-Br-LSD: 2-bromo-LSD

ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico

AINEs: Anti-inflamatórios Não Esteroidais

BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*

BHE: Barreira Hematoencefálica

CEUA: Comissão de Ética no Uso de Animais

CID: Classificação Internacional de Doenças

CRH: Hormônio Liberador de Corticotropina

DMN: *Default Mode Network*

DMT: Dimetiltriptamina

DRT: Depressão Resistente ao Tratamento

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders e*

ERO: Espécies Reativas de Oxigênio

ESI: Eletronspray.

FDA: *Food and Drug Administration*

FSL: Flinders Sensitive Line

HHA: Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

HTR: Head-Twitch Response

IL-1 $\beta$ : Interleucina 1-beta

IL-2: Interleucina 2

IL-6: Interleucina 6

IMAO: Inibidores da Monoaminoxidase

ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

LPS: Lipopolissacarídeo

LSD: Dietilamina do Ácido Lisérgico

MADRS: Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg

MDMA: Metilenodioximetanfetamina

NMDA: Receptor N-Metil-D-Aspartato

NPDM: Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAMPs: Proteínas Reconhecedoras de Padrões Moleculares

PCR: Proteína C-Reativa

PC-TAT: Extrato *Psilocybe cubensis* var. True Albino Teacher

PTFE: Politetrafluoretileno

TAG: Transtorno de Ansiedade Generalizada

TDM: Transtorno Depressivo Maior

TEPT: Transtorno de Estresse Pós-Traumático

TLR4: Receptor *Toll-like* 4

TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral alfa

UFC: Universidade Federal do Ceará

UPLC-PDA-ESI-QDa: Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência acoplado aos detectores de Quadrupolo e Arranjo de Diodos.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>1.1 Depressão e ansiedade: epidemiologia, diagnóstico e tratamentos .....</b>	<b>19</b>
<b>1.2 Fisiopatologia da depressão .....</b>	<b>22</b>
1.2.1 <i>Neuroinflamação e depressão.....</i>	23
1.2.1.1 <i>Lipopolissacarídeo (LPS) de Escheria coli como modelo de neuroinflamação.....</i>	26
<b>1.3 A terapêutica dos psicodélicos: passado, presente e futuro .....</b>	<b>29</b>
<b>1.4 Psilocibina, psilocina e extratos naturais .....</b>	<b>36</b>
<b>2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>40</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>42</b>
<b>3.1 Objetivo geral.....</b>	<b>42</b>
<b>3.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>42</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1 Animais e aspectos éticos.....</b>	<b>43</b>
<b>4.2 Substâncias utilizadas .....</b>	<b>43</b>
4.2.1 <i>Extrato de Psilocybe cubensis .....</i>	43
4.2.1.1 <i>Extração.....</i>	44
4.2.1.2 <i>Preparo dos extratos.....</i>	44
4.2.1.3 <i>Análises por UPLC-PDA-ESI-QDA .....</i>	44
4.2.2 <i>Lipopolissacarídeo.....</i>	45
4.2.3 <i>Antidepressivo padrão .....</i>	45
<b>4.3 Indução e tratamentos .....</b>	<b>45</b>
<b>4.4 Avaliação Comportamental .....</b>	<b>47</b>
4.4.1 <i>Teste do nado forçado.....</i>	47
4.4.2 <i>Teste do campo aberto .....</i>	48
4.4.3 <i>Teste de borrifamento de sacarose (Splash Test) .....</i>	49
4.4.4 <i>Teste do labirinto em cruz elevado (Elevated Plus Maze) .....</i>	50
4.4.5 <i>Teste da placa perfurada .....</i>	51
<b>4.5 Avaliação neuroquímica.....</b>	<b>52</b>
4.5.1 <i>Determinação da concentração de IL-6 e TNF .....</i>	52
<b>4.6 Análise estatística dos dados .....</b>	<b>52</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>53</b>
<b>5.1 Obtenção do extrato de P. cubensis.....</b>	<b>53</b>

<b>5.2 Avaliação Comportamental .....</b>	<b>54</b>
5.2.1 <i>Efeito da administração de extrato de P. cubensis sobre o tempo de imobilidade no teste do Nado Forçado .....</i>	<i>54</i>
5.2.2 <i>Efeito da administração de extrato de P. cubensis no comportamento motivacional no teste de Borrifagem da Sacarose (Splash Test).....</i>	<i>55</i>
5.2.3 <i>Efeito da administração de extrato de P. cubensis sobre a atividade locomotora, exploratória e ansiogênica em camundongos submetidos ao teste do Campo Aberto.....</i>	<i>57</i>
5.2.4 <i>Efeito da administração de extrato de P. cubensis sobre o comportamento do tipo ansioso em camundongos submetidos ao teste do Labirinto em Cruz Elevado.....</i>	<i>59</i>
5.2.5 <i>Efeito da administração de extrato de P. cubensis sobre a atividade exploratória e ansiolítica em camundongos submetidos ao teste da Placa Perfurada.....</i>	<i>61</i>
<b>5.3 Testes neuroquímicos.....</b>	<b>62</b>
5.3.1 <i>Efeito da administração de extrato de P. cubensis sobre a concentração de TNF e IL-6 no hipocampo e córtex pré-frontal de camundongos submetidos à neuroinflamação pelo LPS.....</i>	<i>62</i>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>66</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>75</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO A – Parecer emitido pelo CEUA/UFC .....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO B – Autorização especial simplificada para instituição de ensino e pesquisa .....</b>	<b>90</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Depressão e ansiedade: epidemiologia, diagnóstico e tratamentos

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um dos mais prevalentes e debilitantes transtornos mentais, sendo apontado como a principal causa de incapacidade ao longo da vida (Ministério da Saúde, 2022). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 6% da população brasileira sofre de depressão, o que se configura como o maior índice da América Latina. Nos últimos anos, o número de pessoas que vive com depressão vem aumentando exponencialmente, apresentando um crescimento de 18% entre os anos de 2005 e 2015. A pandemia de COVID-19 agravou ainda mais este cenário, com aumento de até 13% na prevalência de depressão entre jovens adultos (Villas-Boas *et al.*, 2023).

Atualmente, estima-se que mais de 280 milhões de pessoas de todas as idades sofram com a doença ao redor do mundo, que é o principal fator de risco para o suicídio, o qual é responsável por mais de 700 mil mortes anualmente. O suicídio é a quarta causa de morte mais prevalente entre jovens de 15 a 29 anos (World Health Organization, 2023; Organização Pan-Americana da Saúde, 2022).

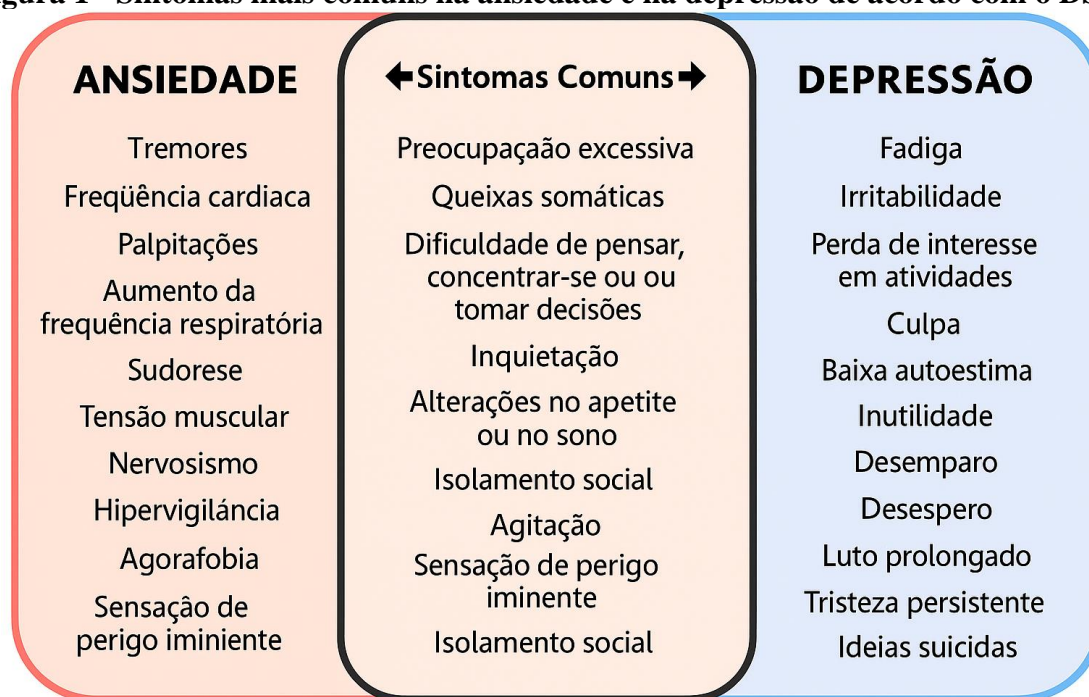
Caracterizada por prejuízos na cognição, regulação emocional, memória, função motora, motivação e sintomas neurovegetativos, a depressão pode causar incapacidade severa (Dean *et al.*, 2020). Essas manifestações podem comprometer significativamente diversas áreas da vida da pessoa afetada, incluindo os contextos familiar, social, escolar e profissional. Ademais, evidências mostram que o TDM muito comumente coexiste com outras comorbidades, destacando-se a ansiedade. Na combinação dessas doenças, os sintomas geralmente são mais graves e observa-se tanto uma maior incapacidade nos pacientes quanto uma maior resistência aos tratamentos empregados (Tiller, 2012).

Sendo considerada a principal comorbidade da depressão, o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) constitui um dos quadros psiquiátricos mais prevalentes na clínica atual, com mais de 300 milhões de pessoas acometidas ao redor do mundo e aproximadamente 56 milhões de brasileiros (27% da população), com mais de 600 mil atendimentos ambulatoriais relacionados à ansiedade sendo registrados no Sistema Único de Saúde (SUS) no período de janeiro a outubro de 2024, o que representou um aumento de 14,3% em comparação com todo o ano de 2023 (Ministério da Saúde, 2025; World Health Organization, 2023; Covitel, 2023). Os principais sintomas relacionados ao TAG são a preocupação excessiva e persistente,

acompanhada de tensão muscular, inquietação, irritabilidade, distúrbios do sono e dificuldade de concentração (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2022).

A etiologia desses transtornos mentais envolve uma complexa interação entre fatores sociais, psicológicos e biológicos. Indivíduos que vivenciam eventos adversos ao longo da vida – como o desemprego, o luto ou situações traumáticas – apresentam maior vulnerabilidade para o desenvolvimento dos transtornos. A própria depressão, por sua vez, pode acentuar o estresse e a disfunção, agravando ainda mais a condição de vida da pessoa e perpetuando o quadro depressivo (Global Health Data Exchange, 2025). A figura 1 apresenta os principais sintomas relacionados à ansiedade e à depressão.

**Figura 1- Sintomas mais comuns na ansiedade e na depressão de acordo com o DSM-5**



**Fonte:** Elaborado pelo autor. Adaptado de American Psychiatric Association (2013).

Além disso, existe uma relação estreita entre a saúde física e a depressão. Muitos dos fatores de risco para a depressão, como o sedentarismo e o uso nocivo de álcool, também estão associados a doenças crônicas como as cardiovasculares, o câncer, a diabetes e as doenças respiratórias. Inversamente, pessoas diagnosticadas com essas enfermidades podem desenvolver sintomas depressivos devido às dificuldades enfrentadas na gestão dessas condições clínicas (Evans-Lacko, Aguilar-Gaxiola, Al-Hamzawi *et al.*, 2018).

Os impactos da depressão extrapolam o sofrimento individual, sendo associados a aumento de mortalidade por todas as causas (Zhang *et al.*, 2023), risco de suicídio cerca de oito vezes maior (Moitra *et al.*, 2021), além de substancial ônus econômico. Estimativas recentes apontam para um custo anual de US\$ 81 bilhões nos Estados Unidos em função da perda de produtividade no trabalho (Greenberg *et al.*, 2023).

A identificação e diagnóstico dos transtornos baseiam-se em critérios clínicos padronizados, conforme o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) e a Classificação Internacional de Doenças (CID-11), e sua detecção tem sido favorecida pelo uso de instrumentos validados, como o Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), cuja acurácia é sustentada por evidências robustas (Levis *et al.*, 2020; Negeri *et al.*, 2021). No entanto, a triagem isolada, não vinculada a intervenções efetivas, não apresenta benefícios comprovados (Beck *et al.*, 2022).

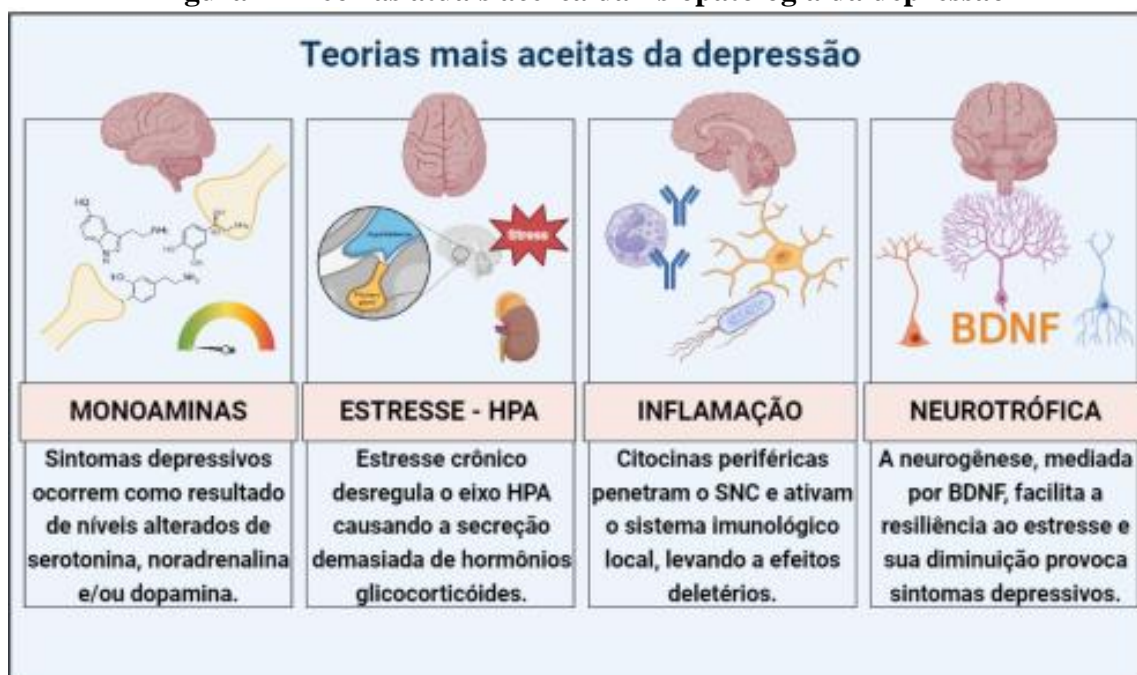
O tratamento da depressão e da ansiedade abrange, principalmente, a psicoterapia e a farmacoterapia. Uma abrangente meta-análise de rede (Cuijpers *et al.*, 2021) mostrou que psicoterapias como terapia cognitivo-comportamental (TCC), ativação comportamental, terapia interpessoal e mindfulness-based therapy apresentam efeitos clínicos moderados a altos em comparação com o cuidado usual. Do ponto de vista farmacológico, uma revisão sistemática de Cipriani *et al.* (2018) demonstrou que 21 antidepressivos apresentam eficácia superior ao placebo. Há evidência consistente de que a combinação de psicoterapia com farmacoterapia é superior ao uso isolado de qualquer uma dessas abordagens, especialmente em quadros moderados a graves (Furukawa *et al.*, 2021).

O uso terapêutico de antidepressivos, atualmente, reduz a sintomatologia depressiva, mas ainda apresenta limitações, como a resistência por alguns pacientes devido à presença de vários efeitos adversos, entre estes, sedação, incapacidade física, náuseas, insônia, ganho de peso e redução da libido. Além disso, esses medicamentos apresentam um efeito terapêutico retardado, caracterizado pela demora (entre duas a quatro semanas) na percepção do efeito clínico do fármaco no organismo. Muitas vezes a melhora do quadro emocional nem é perceptível, o que obriga os pacientes a trocarem de medicação diversas vezes, fato que pode até acabar agravando o quadro clínico do paciente. Dessa forma, é relevante a busca por novas alternativas para o tratamento da depressão e da ansiedade, buscando agentes que possam agir de forma mais rápida e seletiva (Cipriani *et al.*, 2009; Otte *et al.*, 2016), bem como possam beneficiar aqueles pacientes que não respondem eficientemente aos antidepressivos disponíveis hoje na prática clínica.

## 1.2 Fisiopatologia da depressão

Historicamente, a fisiopatologia da depressão é explicada por diversos modelos biológicos. A figura 2 traz um resumo das teorias mais aceitas da depressão atualmente. O mais antigo e amplamente difundido é a hipótese monoaminérgica, segundo a qual a deficiência funcional de neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e dopamina está na base dos sintomas depressivos (Delgado *et al.*, 1990; Willner *et al.*, 2013). Essa teoria surgiu a partir de observações clínicas de que a reserpina — um anti-hipertensivo que depleta monoaminas — podia induzir sintomas depressivos, ao passo que os antidepressivos, como os inibidores da monoaminooxidase (IMAO) e os tricíclicos, elevavam a disponibilidade sináptica desses neurotransmissores (Segal *et al.*, 1974). Essa hipótese é baseada no mecanismo de ação de drogas que aumentavam a biodisponibilidade dessas monoaminas e representou uma inovação na confecção de novos medicamentos antidepressivos (Perez-Caballero, 2019).

**Figura 2 - Teorias atuais acerca da fisiopatologia da depressão**



**Fonte:** Silva (2025). Adaptado de Filatova, Shadrina e Slominsky (2021).

**Legenda:** HPA: Hipotálamo-Hipófise-Adrenal; BDNF: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro.

Contudo, a hipótese monoaminérgica não explica adequadamente aspectos como a latência terapêutica dos antidepressivos, a variabilidade na resposta entre pacientes e a presença de sintomas residuais. Por isso, novos modelos fisiopatológicos foram propostos. Um

dos mais robustos é o modelo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que sugere uma hiperatividade desse sistema neuroendócrino em casos de depressão, especialmente nas formas melancólicas. A disfunção do HHA leva à elevação crônica do cortisol, à falha na retroalimentação negativa mediada por receptores de glicocorticoides e à consequente atrofia de estruturas cerebrais como o hipocampo (Stetler e Miller, 2011; Keller *et al.*, 2017; Knorr *et al.*, 2010).

Outro avanço notável foi o reconhecimento da importância da neurogênese e da neuroplasticidade na fisiopatologia da depressão. Descobriu-se que adultos continuam a produzir novos neurônios no giro denteado do hipocampo, um processo regulado por fatores como o BDNF (brain-derived neurotrophic factor), cuja expressão encontra-se reduzida em indivíduos deprimidos e pode ser restaurada com intervenções antidepressivas (Molendijk *et al.*, 2014; Boldrini *et al.*, 2013). Estudos em animais mostraram que a inibição da neurogênese impede a ação dos antidepressivos, o que sugere que a adaptação sináptica e a plasticidade neuronal são mecanismos-chave para a recuperação clínica (Kraus *et al.*, 2017).

No entanto, apesar da longa trajetória de diretrizes clínicas, a efetividade real dos tratamentos permanece limitada. Apenas 18% dos pacientes com sintomas significativos apresentam redução de 50% ou mais após seis meses de acompanhamento (Minnesota Community Measurement, 2022).

Assim, é possível deduzir que os mecanismos neurobiológicos envolvidos na depressão não podem ser explicados apenas por esses três mecanismos (Troubat, Barone e Leman, 2021). Desta forma, entre os outros potenciais eventos biológicos relacionados à depressão, a neuroinflamação — já associada a diversos transtornos neurológicos, como a esclerose múltipla e o Alzheimer (Heneka, 2015) — vem ganhando atenção com diversos ensaios clínicos e pré-clínicos que evidenciam uma significativa associação entre depressão e marcadores periféricos de inflamação no cérebro e no líquido cefalorraquidiano (Haapakoski *et al.*, 2015; Kappelmann *et al.*, 2018).

### 1.2.1 Neuroinflamação e depressão

O termo neuroinflamação se dá pela interação entre o cérebro e o sistema imunológico. Tal relação deriva do processo de lesão causada por infecção, estresse psicológico ou físico, tendo como consequência a inflamação de células imunes inatas do cérebro como a micróglia, os astrócitos e os oligodendrócitos, produzindo citocinas, quimiocinas e outros mediadores

inflamatórios (Leonard, 2018). Tudo isto gera um estado conhecido como “Sickness Behaviour”, uma resposta adaptativa a um estímulo infeccioso ou inflamatório que se caracteriza por sintomas comumente associados à depressão, como apatia, anorexia e distúrbios de sono e humor (Woelfer, 2018; Dantzer, 2008). Essa resposta é induzida por citocinas pró-inflamatórias produzidas durante a resposta inflamatória sistêmica.

De fato, estudos recentes mostram a relação entre depressão e inflamação, como evidenciado por Jacob e colaboradores em trabalho de 2017, onde foi mostrado que o Transtorno Depressivo Maior aparece com mais frequência em pacientes que sofrem de doenças inflamatórias crônicas como diabetes tipo 2 e artrite reumatoide (Jacob *et al.*, 2017). Ademais, outros trabalhos mostraram que pacientes com hepatite C tratados com citocinas pró-inflamatórias apresentam sintomas depressivos em até 50% dos casos (Wichers, 2005; Baranyi, 2013).

Além disso, evidências consistentes apontam para o papel da inflamação sistêmica na gênese e manutenção da depressão. Citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) demonstraram interferir na neurotransmissão, neuroplasticidade e função sináptica. Essas substâncias podem atravessar a barreira hematoencefálica ou agir por vias neurais como o nervo vago, ativando a microglia e desencadeando neuroinflamação (Miller e Raison, 2016; Setiawan *et al.*, 2015). Tal mecanismo contribui para explicar a alta prevalência de depressão em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e o desenvolvimento de sintomas depressivos após terapias com citocinas como interferons (Leonard, 2018).

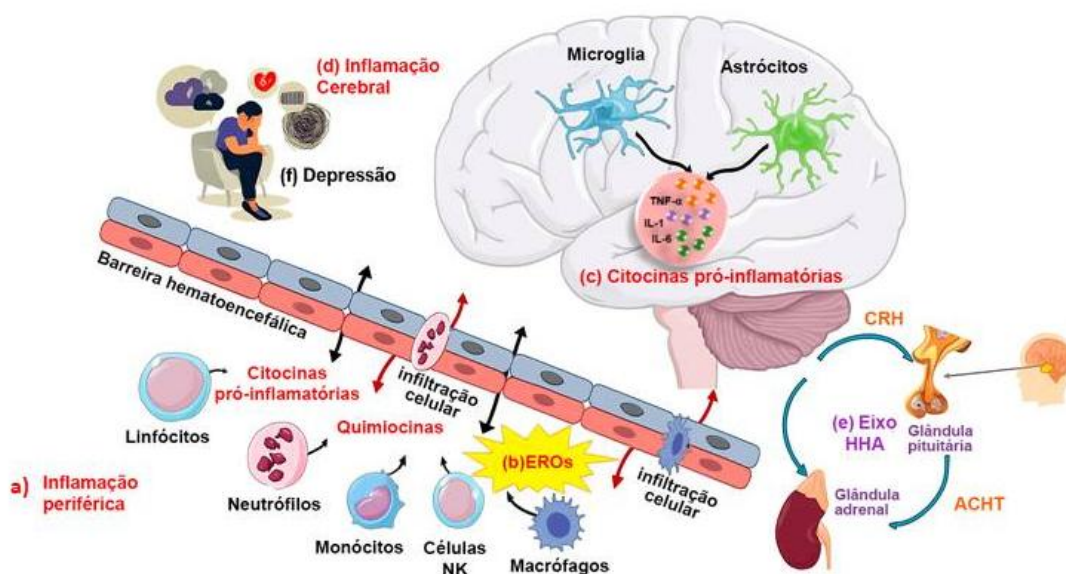
É evidente que citocinas modulam uma resposta celular no desencadeamento das respostas imunes. Com efeito, a exposição a repetidos estressores ou até mesmo aqueles relacionados a conflito social, ameaça, rejeição e isolamento levam a um aumento de marcadores inflamatórios (Aschbacher *et al.*, 2012; Denson, Spanovic e Miller, 2009). Embora haja uma grande variedade de citocinas, tem-se visto que as interleucinas 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-2, IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) estão em níveis elevados em pacientes depressivos, sendo vistas como biomarcadores confiáveis da inflamação relacionada à doença (Cassano *et al.*, 2017).

A neurogênese hipocampal adulta também é prejudicada pela neuroinflamação. Citocinas como IL-1 $\beta$  interferem negativamente na proliferação e diferenciação de células precursoras neurais, comprometendo a plasticidade sináptica e favorecendo sintomas como anedonia e prejuízo cognitivo (Garber *et al.*, 2019; Boldrini *et al.*, 2019).

Com efeito, IL-6 e proteína C reativa (PCR) foram fortemente relacionadas a sintomas de anedonia, fadiga e comprometimento psicomotor em um estudo de 2018 (Felger *et al.*, 2018). A inflamação também é associada à ausência de resposta ao tratamento antidepressivo, onde 45% dos pacientes que não respondem apresentaram níveis de PCR acima dos considerados aceitos (Miller e Raison, 2016; Raison *et al.*, 2013).

Adicionalmente, a hiperatividade do eixo HHA frequentemente observada em TDM tem interações bidirecionais com os processos inflamatórios. Embora os glicocorticoides geralmente exerçam efeitos anti-inflamatórios, a exposição crônica ao estresse pode induzir resistência aos glicocorticoides, facilitando a persistência da inflamação (Pariante, 2017). Esse desequilíbrio amplifica a liberação de hormônio liberador de corticotropina (CRH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), perpetuando a liberação de cortisol e contribuindo para alterações no volume do hipocampo e na função límbica (Bao e Swaab, 2019). A figura 3 traz um esquema simplificado da interação entre inflamação e o sistema nervoso central.

**Figura 3 – Esquema simplificado da interação entre inflamação central e periférica, neuroinflamação e o eixo HHA no desenvolvimento da depressão**



**Fonte:** Elaborado pelo autor. Adaptado de Sălcudean *et al.* (2025).

**Legenda:** (a) Inflamação periférica: células imunológicas periféricas, como monócitos e linfócitos, liberam citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas em resposta à inflamação. Essas citocinas podem entrar na corrente sanguínea, sinalizando a inflamação em todo o corpo. (b) ERO (Espécies Reativas de Oxigênio): a inflamação excessiva leva à geração de ERO, que são moléculas altamente reativas que danificam as células e amplificam o sinal inflamatório. (c) Comunicação com o cérebro: citocinas originadas da inflamação periférica podem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) ou sinalizar através das células endoteliais da BHE, desencadeando inflamação no cérebro. Esse processo ativa a microglia e os astrócitos (principais células imunes e de suporte no cérebro), que então liberam suas próprias citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ . (d) Inflamação cerebral: a inflamação cerebral crônica contribui para distúrbios

neurológicos, déficits cognitivos e alterações comportamentais, como ansiedade ou depressão. O cérebro inflamado, como mostrado na figura, é representado pela ativação da microglia e dos astrócitos. (e) Impacto no eixo HHA: a inflamação influencia o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Sinais de estresse ou inflamação estimulam o hipotálamo a liberar CRH novamente. O CRH estimula a glândula pituitária a secretar ACTH. O ACTH age sobre as glândulas adrenais, provocando a liberação do hormônio do estresse cortisol. O cortisol normalmente tem efeitos anti-inflamatórios, mas a ativação prolongada (estresse crônico) pode desregular esse sistema, levando à inflamação persistente e a respostas de estresse prejudicadas. (f) Efeitos psicológicos: o estresse e a inflamação afetam a saúde mental e podem causar sintomas depressivos e disfunção cerebral.

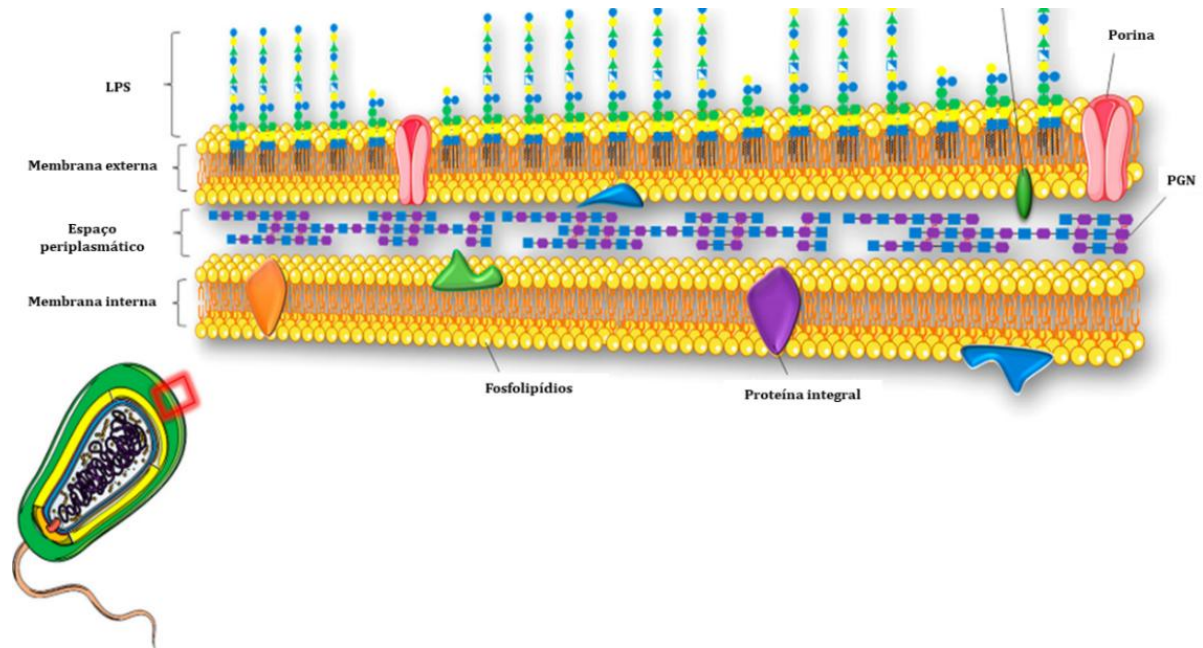
Ademais, intervenções com agentes anti-inflamatórios, incluindo inibidores de citocinas e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), demonstraram eficácia antidepressiva significativa em vários ensaios clínicos randomizados (Köhler-Forsberg *et al.*, 2019; Bai *et al.*, 2019). Esses achados reforçam a relevância clínica da neuroinflamação na depressão.

Assim, os mecanismos neuroinflamatórios representam um elo crítico entre os sistemas imune, endócrino e nervoso central na depressão. O avanço na compreensão dessas vias abre perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, baseadas na modulação da resposta inflamatória cerebral.

#### *1.2.1.1 Lipopolissacarídeo (LPS) de Escheria coli como modelo de neuroinflamação*

O lipopolissacarídeo (LPS) é um componente essencial da membrana externa de bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, atuando como barreira física e como um potente ativador da resposta imune inata em hospedeiros mamíferos. Sua estrutura complexa e altamente variável (Figura 4) desempenha um papel central na integridade da membrana, resistência antimicrobiana e patogênese bacteriana, bem como na ativação de vias pró-inflamatórias do hospedeiro (Di Lorenzo, 2021).

**Figura 4 - Esquema estrutural da de bactérias gram-negativas**

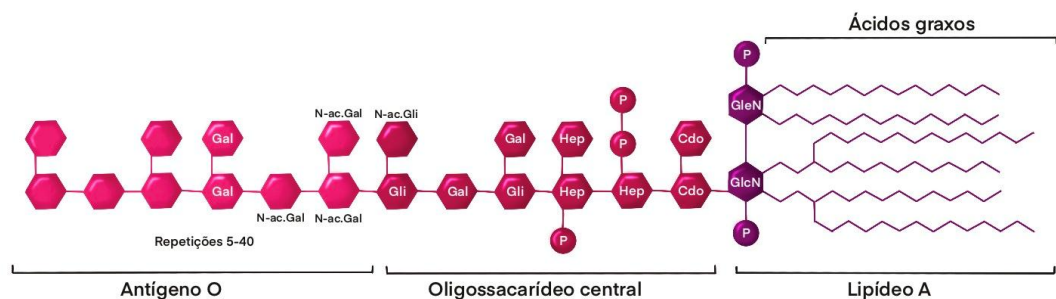


**Fonte:** Vale, 2024 (Adaptado de Di Lorenzo *et al.*, 2022).

**Legenda:** LPS: lipopolissacarídeos; PGN: peptídeoglicano.

O LPS é composto por três regiões principais: o lípido A, a região central (core oligosaccharide) e o antígeno O (O-antigen) (Figura 5). O lípido A, componente mais conservado, é ancorado na membrana externa por meio de ácidos graxos. É considerada a fração endotóxica do LPS, sendo responsável por sua potente atividade pró-inflamatória, uma vez que ativa a sinalização via receptor *Toll-like 4* (TLR4), desencadeando cascatas de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 (Alexander & Rietschel, 2001; Kawai *et al.*, 2001).

**Figura 5 - Estrutura do LPS**



**Fonte:** Vale, 2024.

**Legenda:** Gal: galactose; N-ac.Gal: N-acetil-galactosamina; N-ac.Gli: N-acetil-glicosamina; Gli: glicose; Hep: L-glicerol-D-mano-heptose; Cdo: ácido 2-ceto-3-desooxiocetônico; GlcN: glucosamina; P: fosforo.

Do ponto de vista estrutural, estudos como o de Patel *et al.* (2020) demonstram que a conformação do LPS, especialmente da região do antígeno O, influencia diretamente sua interação com o sistema imune e sua capacidade de induzir inflamação. Em membranas lipídicas, o antígeno O de *E. coli* adota conformações mais rígidas e estendidas, aumentando a densidade superficial de carga negativa e facilitando a ativação imune por meio de interação mais efetiva com proteínas reconhecedoras de padrões moleculares (PAMPs). Essas propriedades conferem ao LPS um papel central como indutor estéril de inflamação sistêmica e cerebral.

A porção central, composta por resíduos de heptose e Kdo (ácido 3-desoxi-D-manno-oct-2-ulopiranosônico), conecta o lípideo A ao antígeno O e contribui para a estabilidade estrutural por meio de interações com cátions divalentes, como  $\text{Ca}^{2+}$  (Rietschel *et al.*, 1994; Ståhle & Widmalm, 2019).

Além da ativação imune periférica, o LPS é amplamente utilizado como modelo experimental para indução de neuroinflamação e sintomas depressivos em animais de laboratório. Zeng *et al.* (2023) demonstraram que a administração de LPS em ratos causou ativação de microglia do tipo M1 e astroglioses, com aumento significativo de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  no hipocampo e córtex cerebral. Esses eventos foram acompanhados por déficits na aquisição e extinção de memória contextual de medo, bem como redução na neurogênese adulta no giro denteado do hipocampo. Ademais, Zhang *et al.* (2019) avaliaram os efeitos do honokiol, um composto bioativo derivado da *Magnolia officinalis*, em camundongos tratados com LPS. Os resultados mostraram que o honokiol atenuou o comportamento depressivo (redução na imobilidade no teste de natação forçada), aumentou a expressão de BDNF e reduziu os níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  no cérebro, evidenciando efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios.

De modo semelhante, Zheng *et al.* (2019) utilizaram o ácido ferúlico em um modelo de depressão combinando estresse pré-natal e administração de LPS. O tratamento promoveu melhora no comportamento anedônico e reduziu a expressão de citocinas inflamatórias, sugerindo ação moduladora sobre a resposta imune e sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que frequentemente se encontra desregulado na depressão.

Esses achados sustentam a hipótese de que o LPS, ao ativar TLR4 em células gliais, desencadeia uma resposta inflamatória cerebral que compromete a plasticidade sináptica e a neurogênese, contribuindo para o fenótipo comportamental análogo à depressão (Leonard & Maes, 2012; Enache *et al.*, 2019). Além disso, reforçam o valor do LPS como modelo translacional para o estudo da interação entre sistema imune e cérebro, oferecendo uma

plataforma confiável para a investigação de terapias imunomoduladoras e antioxidantes com potencial antidepressivo.

Vale ressaltar que a escolha de um modelo animal para ensaios pré-clínicos passa pela validação desse modelo, que é basicamente a garantia de similaridade dos resultados obtidos nos ensaios conduzidos com animais, em humanos. Os critérios empregados para essa validação geralmente são: (1) Validade de predição, que se refere à resposta seletiva e responsiva ao tratamento; (2) Validade de face, ou seja relaciona as similaridades fenomenológicas entre o modelo animal e a condição humana e (3) Validade de construto, significando que o modelo apresenta robusto embasamento teórico, como uma equivalência dos gatilhos ou causadores da doença (Willner, 1984; Belzung, Lemoine, 2011; Planchez, Surget & Belzung, 2019).

A estimulação do sistema imune, com endotoxinas e citocinas pró- inflamatórias, é um dos modelos aplicados para estudar os mais variados mecanismos de ação de drogas com potencialidade de atuação no Sistema Nervoso Central. O LPS de *Escherichia coli* administrado em animais vem sendo bem explorado e, particularmente em nosso laboratório, tem sido utilizado com êxito como um modelo para investigar novas drogas com potencial antidepressivo, por exemplo, visto sua boa reprodutibilidade (Mello *et al.*, 2013).

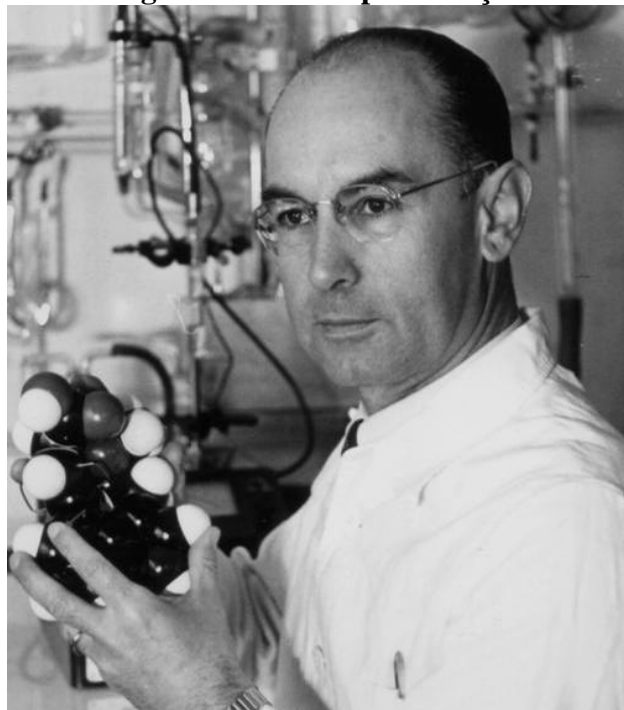
Com base nestas considerações, no presente projeto utilizou-se o modelo de neuroinflamação induzida pela exposição ao lipopolissacarídeo de *E.coli* por ser uma metodologia robusta, reprodutível, bem documentada na literatura e compatível com os objetivos propostos pelo projeto, além de já ser executada no Laboratório de Neuropsicofarmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC) e ter apresentado bons resultados.

### **1.3 A terapêutica dos psicodélicos: passado, presente e futuro**

O interesse científico e clínico pelos psicodélicos ressurgiu nas últimas décadas, após um hiato de aproximadamente 25 anos decorrente da proibição dessas substâncias a partir da década de 1960. A história acerca da investigação científica desses compostos começa em 1938 quando Albert Hoffman (Figura 6), com a intenção de obter um estimulante circulatório e respiratório, sintetizou um derivado do ácido lisérgico, a dietilamina do ácido lisérgico (LSD-25), que se revelou um potente psicoativo. Alguns anos depois, Hoffman também foi o primeiro a isolar a molécula de psilocibina dos cogumelos do gênero *Psilocybe* (LSD: My Problem Child, 2009). Os psicodélicos clássicos, como LSD, psilocibina e ayahuasca, despertaram inicialmente

o entusiasmo de psiquiatras e psicólogos a partir dos anos 1950, quando foram utilizados como coadjuvantes em psicoterapia para o tratamento de transtornos de humor e dependência alcoólica (Grinspoon & Bakalar, 1979; Stevens, 1987). Estima-se que dezenas de milhares de pacientes tenham sido tratados com “psicoterapia psicodélica” ou “terapia psicolítica” nesse período (Busch & Johnson, 1950).

**Figura 6 - Albert Hoffman segurando uma representação 3D da molécula de LSD-25**



**Fonte:** LSD: My Problem Child, 2009.

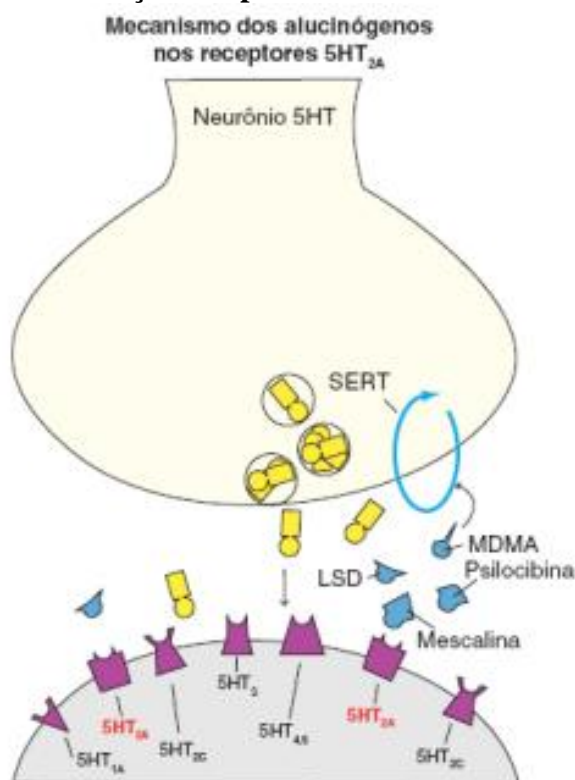
Contudo, o aumento do uso recreativo e o surgimento de movimentos contraculturais levaram à criminalização dos psicodélicos em diversos países, interrompendo quase todas as linhas de pesquisa clínica até o início da década de 1990. Desde então, testemunha-se um renascimento (“*second wave*”) da pesquisa psicodélica, com estudos de neuroimagem (Carhart-Harris *et al.*, 2012a; Muthukumaraswamy *et al.*, 2013), ensaios clínicos em fase inicial (Raison *et al.*, 2023; Carhart-Harris & Nutt, 2021; Goodwin *et al.*, 2022) e revisões sistemáticas (Gukasyan *et al.*, 2024) sobre o potencial terapêutico dessas substâncias.

Substâncias como psilocibina, ayahuasca, DMT (Dimetiltriptamina) e LSD atuam predominantemente como agonistas do receptor serotoninérgico 5-HT<sub>2A</sub> (Figura 7), promovendo estados alterados de consciência e experiências subjetivas intensas que, em conjunto com suporte psicoterapêutico, têm demonstrado efeitos antidepressivos rápidos e

duradouros (Carhart-Harris *et al.*, 2016; Muttoni *et al.*, 2019). Os mecanismos neurobiológicos atribuídos aos psicodélicos incluem aumento da neuroplasticidade, reorganização da conectividade funcional do *default mode network* (DMN), inibição da amígdala frente a estímulos negativos, aumento da plasticidade neural – como aumento na densidade de espinhos dendríticos e na expressão de BDNF – e, possivelmente, modulação imune (Vollenweider & Kometer, 2010; Kraehenmann *et al.*, 2016; Ly *et al.*, 2018; Kamal *et al.*, 2023).

Esses efeitos são compatíveis com um modelo de ação rápida e contrastam com a dos antidepressivos convencionais, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), que promovem uma atenuação emocional e reatividade límbica reduzida via 5-HT<sub>1A</sub> (Cowen & Browning, 2015). Dessa forma, é possível argumentar que os psicodélicos favoreçam uma reconexão emocional com experiências aversivas ou traumáticas de modo terapêutico, ao invés de apenas suprimir os sintomas negativos associados a elas.

**Figura 7 – Mecanismo de ação dos psicodélicos em neurônio serotonérgicos**



**Fonte:** Adaptado de STAHL, 2017.

Estudos recentes vêm sendo consuzidos com essas substâncias apresentando resultados promissores. Em um ensaio clínico duplo-cego conduzido por Gasser *et al.* (2020), pacientes

com diagnóstico de doenças terminais e sintomas de ansiedade existencial receberam doses de 200 µg de LSD, administradas em sessões supervisionadas com suporte psicoterapêutico. Os resultados demonstraram reduções significativas na ansiedade, com efeitos mantidos por até 12 meses após o tratamento. Em estudos de neuroimagem, Preller *et al.* (2019) demonstraram que o LSD altera a conectividade funcional de redes cerebrais importantes, como a rede de modo padrão (DMN), a rede visual e a rede límbica, promovendo um estado transitório de hiperconectividade global. Essa reorganização neural parece associar-se à flexibilidade cognitiva e à redução de padrões mentais repetitivos, fenômenos centrais em diversos transtornos psiquiátricos, especialmente na depressão.

Os avanços na química medicinal possibilitam uma alternativa interessante no uso de substâncias psicoativas, com o desenho de análogos não alucinógenos de compostos psicodélicos, com o objetivo de manter seus efeitos terapêuticos sem induzir estados alterados de consciência. Tuck *et al.* (2025) relataram o desenvolvimento do composto (+)-JRT, um análogo estrutural do LSD que demonstrou potente atividade psicoplástica sem efeitos alucinógenos evidentes em modelos pré-clínicos. O (+)-JRT promoveu crescimento dendrítico e aumento da densidade espinhal tanto *in vitro* quanto *in vivo*, reverteu atrofia cortical induzida por estresse crônico, e apresentou efeitos antidepressivos duradouros comparáveis (ou superiores) aos do cetamina, sem induzir respostas comportamentais típicas de alucinógenos, como o “*head-twitch response*” (HTR) em camundongos. De forma semelhante, Lewis *et al.* (2023) investigaram o análogo 2-bromo-LSD (2-Br-LSD), demonstrando que o composto atua como agonista parcial do receptor 5-HT<sub>2A</sub> mas não induz HTR nem promove tolerância após administrações repetidas. O 2-Br-LSD mostrou-se eficaz em aumentar a plasticidade neuronal e melhorar o comportamento de enfrentamento em modelos murinos de estresse crônico, efeitos estes bloqueados pelo antagonista seletivo do receptor 5-HT<sub>2A</sub>, sugerindo a dependência desta via para sua ação antidepressiva.

A ayahuasca é uma decocção de origem amazônica composta tipicamente por *Banisteriopsis caapi* (rica em β-carbolinas, como harmina e harmalina, que inibem a MAO-A) e *Psychotria viridis* (que contém DMT). Essa combinação permite a absorção oral do DMT, seu principal agente psicoativo, promovendo intensas alterações perceptuais, introspecção e estados de consciência ampliada (Palhano-Fontes *et al.*, 2022). Estudos recentes demonstraram que a ayahuasca promove efeitos antidepressivos rápidos e sustentáveis. Em um ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo, Palhano-Fontes *et al.* (2019) observaram que uma única dose de ayahuasca resultou em reduções significativas nos escores de ansiedade e depressão em

pacientes com DRT, com efeitos perceptíveis já após 24 horas e sustentados até o sétimo dia. Os autores também destacam o bom perfil de tolerabilidade e a ausência de eventos adversos graves.

O DMT, principal alcaloide ativo da ayahuasca, também tem sido investigado isoladamente, especialmente em formulações para administração intravenosa. Estudos controlados indicam que o DMT promove ativação transiente, mas intensa, de circuitos visuais e emocionais, além de aumentar a conectividade global do cérebro em estados de consciência alterada (Timmermann *et al.*, 2019). Recentemente, um ensaio clínico de fase I conduzido pelo grupo da Small Pharma no Reino Unido testou a administração intravenosa de DMT associada a psicoterapia em pacientes com depressão moderada, com resposta antidepressiva significativa observada em até duas semanas, sem eventos adversos graves relatados (Small Pharma, 2022). A curta duração da experiência (cerca de 15 a 20 minutos) é considerada uma vantagem potencial para seu uso clínico, facilitando a logística terapêutica em comparação a outras substâncias psicodélicas mais longas, como o LSD.

Ressalto ainda, o estudo clínico de fase 2 publicado recentemente pelo grupo do Instituto do Cérebro da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, confirmando a liderança da pesquisa brasileira nos tratamentos psicodélicos para depressão. O estudo conduzido por Falchi-Carvalho *et al.* (2025) avaliou, pela primeira vez, os efeitos antidepressivos do DMT inalado em pacientes com DRT. Os resultados indicaram uma redução significativa na escala de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) até o sétimo dia pós-administração. Notavelmente, 85,71% dos pacientes responderam ao tratamento, e 57,14% alcançaram remissão nesse período, com efeitos sustentados por até três meses. Além disso, observou-se uma diminuição significativa na ideação suicida já no dia seguinte à administração, sem eventos adversos graves relatados. Esses achados destacam o potencial do DMT vaporizado como uma intervenção antidepressiva rápida, eficaz e segura para pacientes com DRT. Sua administração não invasiva e curta duração de ação oferecem vantagens práticas em ambientes clínicos, posicionando esse tratamento como uma ferramenta promissora na psiquiatria intervencionista e na ampliação do acesso a terapias psicodélicas.

Além dos psicodélicos clássicos, os chamados psicodélicos atípicos também estão sendo muito estudados no tratamento de condições neuropsiquiátricas. Algumas dessas moléculas, como o MDMA e a ketamina, estão entre as classes de psicoativos com maior relevância terapêutica, com estudos robustos realizados e tratamentos intervencionistas aprovados pelas agências reguladoras de saúde (Reiff *et al.*, 2020).

A ketamina é um anestésico dissociativo e atua como antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), pertencente ao sistema glutamatérgico, o que a diferencia mecanisticamente dos antidepressivos serotoninérgicos. Com efeitos que podem ser observados poucas horas após a administração, esse psicoativo representa um avanço significativo diante do início de ação demorado dos antidepressivos tradicionais (Zarate *et al.*, 2006).

Uma robusta revisão sistemática produzida por Nikolin *et al.* (2023) sintetizou os achados de 49 ensaios clínicos controlados, comparando diferentes formulações e regimes de administração da ketamina no tratamento da depressão. O trabalho demonstrou que a ketamina racêmica, especialmente quando administrada em doses mais altas, produz efeitos antidepressivos consistentes e superiores ao placebo tanto após uma única dose quanto em esquemas de aplicação repetida. Os efeitos benéficos se estendem por semanas após o término das infusões, sugerindo um perfil de ação prolongada mesmo após a interrupção do tratamento. Dentro das formulações mais recentes, destaca-se a esketamina intranasal, comercializada sob o nome Spravato®, aprovada por agências regulatórias como o FDA (EUA), a EMA (Europa) e a ANVISA para o tratamento da DRT. A esketamina é o enantiômero S da ketamina, com maior afinidade pelo receptor NMDA. Administrada por via intranasal em ambiente clínico controlado, acompanhada de antidepressivos orais e suporte psicoterapêutico, essa formulação tem sido associada a respostas rápidas em pacientes com histórico de não resposta a outros tratamentos (Popova *et al.*, 2019; Daly *et al.*, 2018).

O MDMA é uma substância psicotrópica que atua principalmente por meio da liberação de serotonina, noradrenalina e dopamina, além de promover aumento da oxitocina e redução da atividade da amígdala — estrutura cerebral associada ao armazenamento de memórias emocionais traumáticas (White, 2014). Dessa forma, o MDMA é estudado e usado no tratamento de pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).

A revisão de Smith *et al.* (2022) reuniu os dados de ensaios clínicos randomizados e controlados, incluindo estudos de fase II e um de fase III (Mitchell *et al.*, 2021). Em todos os estudos analisados, os participantes foram submetidos a duas ou três sessões de psicoterapia intensiva, combinadas à administração oral de MDMA em doses moderadas ou altas. Os desfechos clínicos mostraram que a psicoterapia assistida por MDMA promoveu reduções clinicamente significativas na sintomatologia do TEPT, com taxas de remissão superiores às observadas nos grupos controle e placebo (Mithoefer *et al.*, 2011; Ot'alora *et al.*, 2018). Além disso, a durabilidade dos efeitos terapêuticos também foi evidenciada, com estudo que relatou

que participantes que completaram a psicoterapia com MDMA mantiveram os ganhos clínicos por até 12 meses, com mais de 65% deles deixando de preencher os critérios diagnósticos para TEPT após esse período (Jerome *et al.*, 2020).

Com base nesses resultados, a FDA concedeu ao MDMA o status de “terapia inovadora” (*breakthrough therapy designation*) em 2017, incentivando a realização de ensaios clínicos de maior escala e facilitando sua futura aprovação para uso terapêutico regulamentado. O MDMA é considerado especialmente útil em pacientes que não responderam adequadamente à psicoterapia convencional isolada, podendo ser incorporada de forma pontual, em poucas sessões, com benefícios prolongados e sem necessidade de uso crônico do fármaco (Mithoefer *et al.*, 2019; APA, 2019).

Os dados atuais apontam que a psilocibina — alcaloide presente nos chamados “cogumelos mágicos” — tem apresentado resultados promissores no tratamento de transtornos psiquiátricos, especialmente a depressão resistente ao tratamento. Ensaios clínicos abertos e randomizados demonstraram efeitos rápidos e sustentados na redução de sintomas depressivos e ansiosos, inclusive em pacientes com câncer avançado e sofrimento psicológico intenso, em muitos casos com a administração de uma única dose (Grob *et al.*, 2011; Griffiths *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2016; Carhart-Harris *et al.*, 2016; Goodwin *et al.*, 2022; Simon *et al.*, 2024).

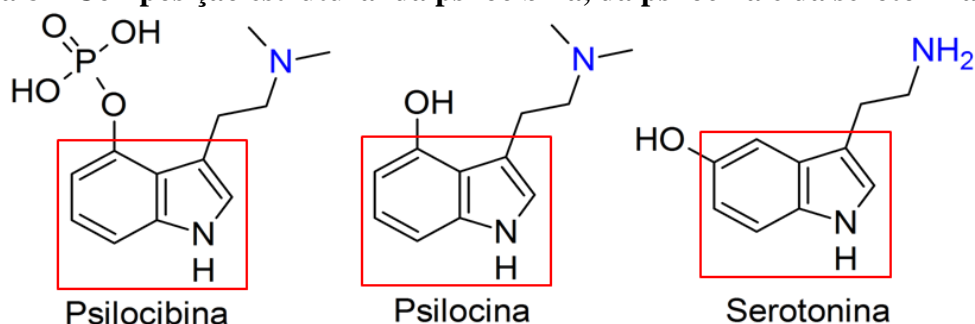
Além da depressão, outras indicações terapêuticas com a psilocibina têm sido exploradas, como o transtorno obsessivo-compulsivo (Moreno *et al.*, 2006), dependência de álcool (Bogenschutz *et al.*, 2015) e tabagismo (Johnson *et al.*, 2014), com resultados preliminares encorajadores. Esses estudos têm em comum o uso de psilocibina associada a suporte psicológico estruturado, o que destaca a importância do “*set and setting*” — onde “*set*” refere-se ao estado mental, expectativas e histórico psicológico do paciente, e “*setting*” diz respeito ao ambiente físico, social e terapêutico em que ocorre a experiência — na eficácia da intervenção (Johnson *et al.*, 2008; Gukasyan *et al.*, 2022).

A psilocibina se destaca como uma molécula psicodélica com o potencial de transformar o paradigma do tratamento da depressão, com estudos robustos sendo conduzidos, tanto em ensaios clínicos, como pré-clínicos. Dessa forma, o presente trabalho objetivou estudar o potencial efeito antidepressivo e ansiolítico de um extrato de cogumelos *Psilocybe cubensis* em modelo pré-clínico induzidos a depressão por exposição ao LPS.

### 1.4 Psilocibina, psilocina e extratos naturais

A psilocibina (4-phosphoriloxi-N,N-dimetiltriptamina) é um alcaloide indólico do grupo das triptaminas. A substância é encontrada naturalmente em diversas espécies de cogumelos, especialmente do gênero *psilocybe* (Nichols, 2020). Esses fungos são popularmente conhecidos como “cogumelos mágicos” devido às propriedades psicoestimulantes da psilocibina. Quando a psilocibina foi isolada e caracterizada nos anos 50, foram encontradas também quantidades muito pequenas de outra substância com estrutura e conformação química muito semelhante a da psilocibina, a qual foi chamada de psilocina (4-Hidroxi-N,N-dimetiltriptamina) (Hoffman, 1958). Hoje se sabe que a psilocibina é rapidamente convertida à forma de psilocina após a ingestão, por ação de fosfatases alcalinas presentes no trato gastrointestinal e no fígado, sendo esse o princípio ativo responsável pelos efeitos psicoativos dos cogumelos no organismo. Ou seja, a psilocibina é essencialmente uma pró-droga para a psilocina e esta se comporta como o fármaco biologicamente ativo (Horita & Weber, 1961; Hasler *et al.*, 1997) (Figura 8).

**Figura 8 – Composição estrutural da psilocibina, da psilocina e da serotonina**



**Fonte:** Adaptado de Verheijen, 2024.

Os efeitos da psilocina, assim como de outros psicodélicos clássicos, ocorrem por agonismo parcial dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> no cérebro (Nichols, 2016; Canal, 2018; Nutt, Cartat-harris, 2020). Esses receptores estão envolvidos em processos que regulam humor, agressão, ansiedade, cognição, apetite e outros processos neurológicos (Beliveau, 2017).

O metabolismo da psilocina ocorre principalmente através da desaminação oxidativa, mediada pela monoamina oxidase tipo A (MAO-A), e da glucuronidação, que resulta na formação do metabólito inativo psilocin O-glucuronide, principal forma circulante após a metabolização (Manevski *et al.*, 2010; Thomann *et al.*, 2024). Estudos recentes indicam que

esse metabólito possui meia-vida plasmática mais longa que a psilocina livre, permanecendo mais tempo na circulação, e sendo excretado predominantemente por via renal. Todavia, as evidências atuais não indicam atividade farmacológica relevante desse metabólito. Este processo de conjugação é fundamental para a eliminação da psilocina, ocorrendo predominantemente pela via renal. (Kolaczynska *et al.*, 2021; Holze *et al.*, 2022; Meshkat *et al.*, 2025).

Nos últimos anos, os avanços nas pesquisas clínicas com psilocibina trouxeram evidências robustas de seu potencial terapêutico no tratamento da depressão e outros transtornos psiquiátricos. Um dos estudos de maior relevância foi o realizado por Carhart-Harris *et al.* (2021), que comparou diretamente a psilocibina ao escitalopram, em um ensaio clínico randomizado de seis semanas. Os resultados demonstraram que os participantes que receberam psilocibina relataram maior bem-estar, menor anedonia e reduções mais rápidas nos escores de depressão. Esses efeitos foram acompanhados por menor incidência de efeitos adversos comuns aos antidepressivos tradicionais.

De forma consistente, Goodwin *et al.* (2022) conduziram um ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo, com 233 pacientes diagnosticados com depressão resistente. A administração de uma única dose de 25 mg de psilocibina, associada a suporte psicoterapêutico, resultou em reduções clinicamente significativas nos sintomas depressivos, perceptíveis já nas primeiras 24 horas e sustentadas por até 12 semanas. De forma similar, Raison *et al.* (2023) e Von Rotz *et al.* (2022) demonstraram que uma única dose moderada de psilocibina, aliada à psicoterapia, promoveu uma redução clinicamente significativa nos escores de depressão em pacientes com TDM, efeito que se manteve de forma sustentado por mais de 30 dias. Ademais, Davis *et al.* (2021) demonstraram que duas sessões de psilocibina, em combinação com psicoterapia, foram suficientes para promover remissão dos sintomas depressivos em uma porcentagem substancial dos pacientes, com efeitos sustentados por até 12 meses. Esses estudos reforçam a eficácia da psilocibina, destacando seu perfil de ação rápido e sustentado.

Além dos avanços clínicos, dados pré-clínicos de investigação em modelos animais e *in vitro* corroboram os achados terapêuticos, revelando importantes mecanismos neurobiológicos. O estudo de Hibicke *et al.* (2020) demonstrou que uma única administração de psilocibina em ratos resultou em efeitos antidepressivos e ansiolíticos persistentes, observáveis até cinco semanas após a intervenção. Por outro lado, Jepsen *et al.* (2019), utilizando ratos da linhagem Flinders Sensitive Line (FSL), não encontraram efeitos antidepressivos robustos, sugerindo que fatores genéticos e neurobiológicos devem modular a responsividade à psilocibina. No entanto,

estudos subsequentes em camundongos C57BL/6, como os realizados por Jones *et al.* (2020) e Shao *et al.* (2021), demonstraram que a psilocibina promove aumento na expressão de BDNF, formação de novos espinhos dendríticos e fortalecimento das sinapses, indicando a indução de plasticidade sináptica rápida, um dos principais mecanismos associados ao seu efeito antidepressivo.

No nível celular e molecular, um estudo recente demonstrou que a psilocibina promove formação rápida de espinhos dendríticos, aumento da densidade sináptica e elevação da expressão de genes associados à plasticidade, como BDNF, Arc e Homer1a, em culturas de neurônios corticais. Tais efeitos foram, em parte, independentes da ativação do receptor 5-HT<sub>2A</sub>, indicando mecanismos adicionais, como a modulação da sinalização glutamatérgica e anti-inflamatória (Shao *et al.*, 2021).

Outro campo crescente de investigação envolve o estudo da microdosagem de psilocibina, definida como o uso de doses subperceptíveis administradas em regime intermitente. Embora existam relatos que sugerem benefícios cognitivos, emocionais e na produtividade, estudos controlados não encontraram efeitos significativos na redução de comportamentos do tipo depressivo em modelos animais, sugerindo que os efeitos terapêuticos mais robustos da psilocibina dependem de doses capazes de induzir estados alterados de consciência, os quais parecem estar intrinsecamente relacionados à magnitude da resposta antidepressiva (Risca, H.I., 2021).

Conjuntamente às pesquisas com psilocibina purificada, estudos recentes vêm explorando os efeitos farmacológicos do extrato de *Psilocybe cubensis*, que contém não apenas psilocibina e psilocina, mas também outros compostos bioativos, como baeocistina, norbaeocistina e aeruginascina, cujos potenciais efeitos sinérgicos ainda estão sendo investigados (Jaster & González-Maeso, 2023). O interesse na aplicação terapêutica de extratos naturais tem crescido de forma considerável, devido à hipótese do efeito “*entourage*”, que postula que compostos secundários presentes em plantas ou fungos podem modular e potencializar o efeito da molécula principal (Lindequist *et al.*, 2024).

Um estudo conduzido por Hernández-León *et al.* (2024) demonstrou que a administração aguda de extrato liofilizado de *P. cubensis* em camundongos promoveu efeitos antidepressivos e ansiolíticos robustos, evidenciados pela redução do tempo de imobilidade no teste do nado forçado e aumento do tempo de exploração no labirinto em cruz elevado. Além disso, o estudo confirmou que a administração do extrato em doses equivalentes a 1,5 g/kg de material seco não induziram mortalidade nem sinais significativos de toxicidade, o que reforça

a segurança do uso do extrato em modelos experimentais. De maneira consistente, Mahmoudi *et al.* (2018) também demonstraram que o extrato de *P. cubensis*, administrado em doses de 10 e 40 mg/kg, reduziu significativamente os comportamentos associados à depressão nos testes de suspensão pela cauda e de nado forçado, sem afetar a atividade locomotora.

Em uma revisão sistemática publicada recentemente, Wang e colaboradores (2024) mostraram que extratos de cogumelos e fungos – incluindo algumas variações de *Psilocybe cubensis* – apresentaram efeitos antidepressivos na maioria dos estudos avaliados, corroborando a ideia de que diferentes constituintes do extrato podem agir de forma sinérgica para contribuir na eficácia e redução de efeitos adversos. Nesse contexto, os extratos de *P. cubensis* aparecem como uma promissora alternativa à utilização da molécula da psilocibina isolada, com potencial de promover um melhor perfil terapêutico e menos efeitos colaterais (Schäfer *et al.*, 2023).

Portanto, os dados acumulados a partir de estudos clínicos, não clínicos e com extratos de *Psilocybe cubensis* indicam que a psilocibina e seus derivados possuem um perfil terapêutico altamente promissor, capaz de promover efeitos antidepressivos, ansiolíticos e neuroplásticos robustos e sustentados. Esses efeitos parecem ser mediados por uma combinação de mecanismos, incluindo agonismo no receptor 5-HT<sub>2A</sub>, aumento da plasticidade sináptica e modulação de vias inflamatórias e glutamatérgicas. Esses achados não apenas sustentam o avanço dos ensaios clínicos, como também reforçam a possibilidade da futura incorporação da psilocibina e de extratos padronizados de *P. cubensis* como intervenções seguras e eficazes no tratamento da depressão resistente e de outros transtornos psiquiátricos.

## 2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A depressão é um distúrbio crônico e severo de humor que afeta homens e mulheres de todas as idades, causando um enorme impacto pessoal, social e econômico. Na sociedade atual, novos fatores de risco para esse transtorno aparecem cada vez com maior relevância, como evidenciado por estudos sistemáticos que indicam que um tempo elevado de exposição a telas está associado a maiores sintomas de ansiedade e depressão em jovens (Dai & Ouyang, 2025).

Frente a isso, ressalta-se a importância de pesquisas que possam contribuir tanto para um maior aprofundamento dos mecanismos envolvidos na depressão, visto que ainda não estão completamente esclarecidos, bem como novas estratégias de tratamento, considerando que os principais medicamentos disponíveis para a terapêutica do Transtorno Depressivo Maior e suas comorbidades, como a ansiedade, ainda expõem o usuário a muitos efeitos colaterais e nem sempre apresentam eficácia clínica que corresponda às suas necessidades. Embora se tenha na clínica um arsenal grande de diferentes classes de antidepressivos, a resistência ao tratamento ainda é altamente expressiva.

Apesar dos fatores genéticos e ambientais estarem envolvidos na etiologia da depressão, estudos sugerem que a inflamação tem um importante papel na sua patogênese, estando relacionado especialmente com sintomas atípicos e desenvolvimento de depressão persistente (Eeden, 2020).

Ademais, a comunidade científica internacional presencia nos últimos quinze anos, um movimento popularmente conhecido como “ressurgência psicodélica”, em que cada dia mais pesquisas são divulgadas sobre o impacto e relevância das moléculas psicodélicas e seu potencial revolucionário para a medicina e a psiquiatria moderna. Esse movimento apresenta um elevado caráter translacional de diversas áreas das ciências da saúde, deixando de lado os estigmas que essas substâncias um dia enfrentaram em prol da busca por tratamentos e metodologias mais eficientes e satisfatórios no tratamento da depressão e da ansiedade, gerando benefícios para a sociedade como um todo.

Neste contexto, a psilocibina, princípio ativo do extrato que é o objeto de investigação do presente estudo, apresentou resultados recentes promissores em modelos animais agudos de depressão e ansiedade (Hibicke *et al.*, 2020), demonstrando redução de comportamentos relacionados a depressão (Thakur, 2022), inclusive com independência da ativação de sistemas de modulação serotoninérgicos (Hesselgrave *et al.*, 2021), além de efeito anti-inflamatório e sinaptogênico *in vitro* (Smedfors *et al.*, 2022). Além disso, a utilização terapêutica de um

extrato natural de fungo se apresenta como uma alternativa promissora. Estudos recentes utilizando esses extratos apresentam resultados relevantes, como maior ativação de marcadores de neuroplasticidade e a confirmação de atividade antidepressiva e ansiolítica em modelos comportamentais pré-clínicos (Shahar *et al.*, 2024; Adlin, 2024).

Estes achados nos motivam a dar continuidade à investigação sobre os mecanismos de ação antidepressivo e ansiolítico dessa substância ativa, com foco na neuroinflamação, buscando esclarecer se estes efeitos podem ser relacionados a uma ação antineuroinflamatória, através da dosagem de marcadores inflamatórios, como níveis de citocinas pró-inflamatórias no tecido cerebral de camundongos expostos a um modelo de neuroinflamação induzido pelo LPS.

Assim, espera-se que através desse estudo, seja possível obter resultados promissores sobre os mecanismos pelo qual o extrato de *P. cubensis* é capaz de modular a neuroinflamação e, conseqüentemente, contribuir na elucidação e tratamento de doenças neuropsiquiátricas, mais especificamente depressão e ansiedade, cujos tratamentos atuais ainda apresentam várias limitações.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Investigar os efeitos do extrato de *P. cubensis* em alterações comportamentais e neuroinflamatórias em camundongos expostos a um modelo de neuroinflamação induzido por Lipopolissacarídeo (LPS) de *Escherichia coli*.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Preparar e analisar a constituição química de um extrato liofilizado de *P. cubensis* nas doses de 40mg/kg e 100mg/kg;
- Investigar a atividade locomotora, exploratória e possíveis efeitos relaxantes ou psicoestimulantes do extrato de *P. cubensis*;
- Avaliar os efeitos do extrato de *P. cubensis* no comportamento preditivo de depressão;
- Verificar os efeitos do extrato de *P. Cubensis* no comportamento preditivo de ansiedade;
- Mensurar níveis de inflamação no hipocampo e córtex pré-frontal de camundongos.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Animais e aspectos éticos

Para o presente estudo foram utilizados camundongos C57BL/6 adultos (25 - 30g) machos, com idade de 8 a 10 semanas, provenientes do Biotério do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (UFC). Os animais foram alojados em gaiolas de polipropileno (42 x 20.5 x 20 cm), com ração e água *ad libitum*. Os animais foram mantidos a temperatura média de  $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$  com ciclos de alternância claro/escuro de 12 horas e ambientados em grupos de 8 por gaiola. O projeto foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFC, sob o registro CEUA nº 1634090823 (ANEXO A) e os experimentos foram conduzidos de acordo com o Guia de Cuidados e Usos de Animais de Laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América.

### 4.2 Substâncias utilizadas

#### 4.2.1 Extrato de *Psilocybe cubensis*

O cogumelo desidratado *in natura* da espécie *Psilocybe cubensis* foi adquirido através da loja online Natureza Divina [<https://www.naturezadivina.com.br>]. Conforme a Portaria nº 344/1998 da ANVISA, o fungo *P. cubensis* não integra a lista de plantas e fungos proibidos no Brasil e seu cultivo, aquisição e comercialização são lícitas, desde que destinadas exclusivamente para fins de pesquisa, coleção e amostra etnobotânica. (BRASIL. Ministério da Saúde, 1998).

O extrato de *Psilocybe cubensis* variação True Albino Teacher (PC-TAT) foi obtido pelo método de extração orgânica e analisado acerca da sua constituição química em parceria com a professora Dra. Maria Elenir Nobre Pinho Ribeiro do grupo de pesquisa do Laboratório de Polímeros e Inovação de Materiais do Departamento de Química da Universidade Federal do Ceará, de acordo com a metodologia descrita abaixo. A substância de caráter controlado possui liberação da ANVISA para utilização no presente trabalho por meio da Autorização Especial Simplificada Para Instituição de Ensino e Pesquisa N. 018/2024 (ANEXO B).

#### 4.2.1.1 Extração

O extrato foi preparado a partir de 2,5% m v<sup>-1</sup> de cogumelo em pó, utilizando uma solução de metanol/água (80:20, v/v) como solvente. A mistura foi submetida à agitação mecânica (600 rpm) por 60 minutos, seguida de filtração a vácuo. O filtrado foi então concentrado sob pressão reduzida a 40 °C e, por fim, o extrato obtido foi submetido à liofilização.

#### 4.2.1.2 Preparo dos extratos

Aproximadamente 4 mg do extrato foi dissolvidos em 1 mL de uma mistura de metanol/água 50/50%. O material foi filtrado em filtro de PTFE 0.22 µm, colocado em vial de 2mL e acondicionados a - 80 °C para análise.

#### 4.2.1.3 Análises por UPLC-PDA-ESI-QDA

As análises foram realizadas usando um sistema Acquity UPLC (Waters, EUA) acoplado a um sistema de massa PDA (210-800 nm) e QDa (Quadrupole, Waters). Uma coluna Waters Acquity BEH C18 para a condição de separação (150 mm × 2,1 mm, 1,7 µm) foi ajustada em 40 °C. Um volume de injeção de uma alíquota de 5 µL de cada extrato foi submetido a um gradiente exploratório com a fase móvel composta de água deionizada (A) e acetonitrila (B), ambas contendo ácido fórmico (0,1% v/v). Os extratos foram submetidos ao gradiente exploratório da seguinte forma: 2-100% B (22,0 min), 100% B (22,1-25,0 min), 2% B (26,0-30 min) com taxa de fluxo de 0,3 mL min<sup>-1</sup>. A ionização foi realizada usando uma fonte de ionização por eletrospray no modo positivo, na faixa de 100-800 Da e SIR na seguinte condição: Norbaeocistina, m/z 257; Psilocibina m/z 285; Psilocina, m/z 205; Norpsilocina, m/z 191; Triptamina, m/z 161; Melatonina, m/z 233,1; Harmane, m/z 183. Os parâmetros instrumentais otimizados foram os seguintes: tensão capilar a 0,8 kV, tensão do cone a 15 V, temperatura da fonte a 120 °C, temperatura de dessolvatação a 350 °C, fluxo de gás de dessolvatação a 500 L h<sup>-1</sup>. O sistema foi controlado com o software Empower 3 (Waters Corporation).

#### 4.2.2 Lipopolissacarídeo

Para indução do modelo depressão-símile, foi utilizado a substância Lipopolissacarídeo (LPS) de *Escherichia coli*, sorotipo 055:B5 (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, EUA) na dose de 0,5 mg/kg dissolvido em solução salina (0,9%) e administrado via intraperitoneal (i.p.) (Mello *et al.*, 2021).

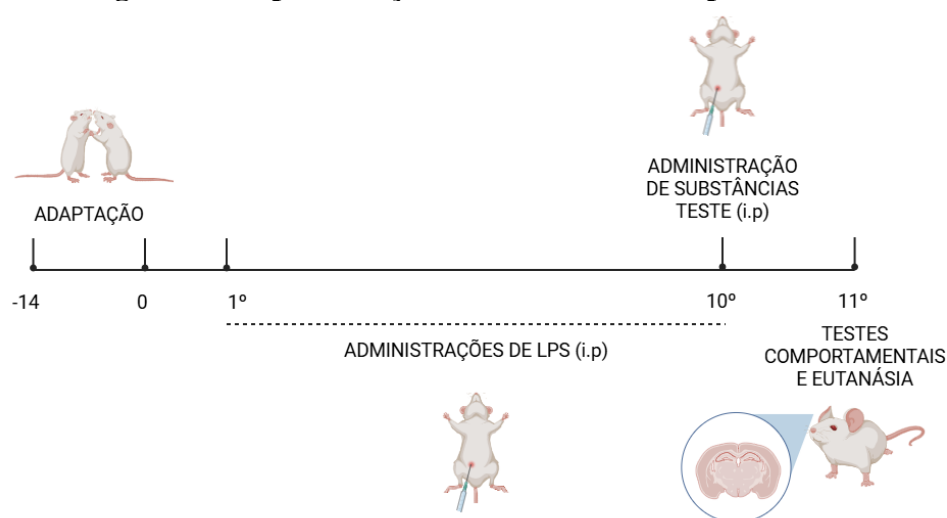
#### 4.2.3 Antidepressivo padrão

Para o controle nos testes *in vivo* foi utilizado o antidepressivo oxalato de escitalopram (EMS®) que foi diluído em solução salina 0,9%, obtendo a dose de 10mg/ml. A dose foi definida com base em estudos anteriores em modelo animal (Tomaz *et al.*, 2020).

### 4.3 Indução e tratamentos

O modelo de estudo é baseado na injeção, via intraperitoneal (i.p.), de Lipopolissacarídeo (LPS) de *Escherichia coli*, sorotipo 055:B5 (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, EUA) na dose de 0,5 mg/kg dissolvido em solução salina estéril, com volume de aplicação equivalente ao peso do animal (0,1ml/10g), conforme previamente descrito (Zhao *et al.*, 2019). A administração de LPS ocorreu uma vez ao dia, durante dez dias consecutivos e uma hora após a última injeção de LPS foi feita a administração via intraperitoneal do PC-TAT. Vinte e quatro horas depois da administração do extrato de *P. cubensis* foram conduzidos os testes comportamentais. Uma hora após a finalização dos testes foi realizada a eutanásia dos animais pelo método de guilhotinagem e a coleta de amostras biológicas para análises neuroquímicas. O fluxograma abaixo apresenta os detalhes do delineamento experimental de forma visual (Figura 9).

**Figura 9 – Representação do delineamento experimental**



**Fonte:** elaborada pelo autor.

O protocolo experimental foi dividido em duas linhas do tempo para respeitar as normas do CONCEA quanto à experimentação animal (Concea, 2024). Na primeira linha do tempo foram realizados os testes do nado forçado e do campo aberto enquanto que na segunda linha foram realizados os testes da placa perfurada, labirinto em cruz elevado e teste de borrifamento da sacarose.

Os grupos teste foram tratados por injeção intraperitoneal com extrato de *Psilocybe cubensis* em doses de 40 mg/kg e 100 mg/kg (Mahmoudi *et al.*, 2018; Hernandez-Leon *et al.*, 2024). O grupo controle recebeu veículo, solução salina estéril e o grupo controle positivo recebeu Escitalopram (10 mg/kg). Todas as soluções foram administradas em um volume de 0,1ml a cada 10g de peso corporal.

Os animais foram divididos nos seguintes grupos com 8 animais em cada:

- 1) LPS (0,5 mg/kg) + Solução salina 0,9%;
- 2) LPS (0,5 mg/kg) + PC-TAT (40 mg/kg);
- 3) LPS (0,5 mg/kg) + PC-TAT (100 mg/kg);
- 4) LPS (0,5 mg/kg) + Escitalopram (10 mg/kg);
- 5) Solução salina 0,9% + PC-TAT (40 mg/kg);
- 6) Solução salina 0,9% + PC-TAT (100 mg/kg);
- 7) Solução salina 0,9% + Escitalopram (10 mg/kg);
- 8) Solução salina 0,9% + Solução salina 0,9%.

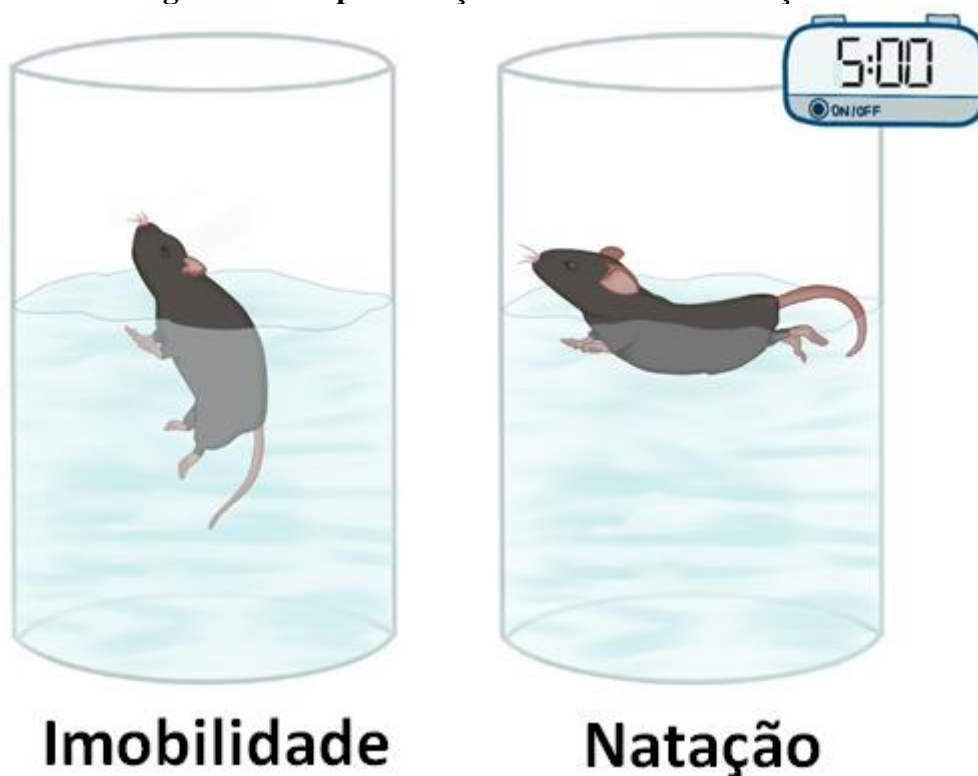
## 4.4 Avaliação Comportamental

Os testes comportamentais realizados neste estudo foram conduzidos com rigoroso controle de viés, assegurando a confiabilidade e reprodutibilidade dos dados obtidos. Para isso, avaliadores responsáveis pela análise dos comportamentos foram cegados quanto à identidade dos tratamentos, não tendo acesso à informação sobre qual substância cada animal havia recebido. Além disso, a ordem de testagem dos animais foi randomizada a fim de evitar efeitos relacionados ao tempo, fadiga ou habituação ambiental. Foram também adotadas medidas padronizadas de iluminação, ruído, temperatura e adaptação aos aparatos para minimizar influências externas e variações experimentais não controladas.

### 4.4.1 Teste do nado forçado

O teste do Nado Forçado foi realizado para avaliar a resposta comportamental dos animais a situações de estresse e desamparo, sendo geralmente empregado como modelo preditivo de comportamentos relacionados à depressão. Os testes foram conduzidos de acordo com o modelo de Porsolt *et al.* (1977) com adaptações. Os animais foram colocados em um cilindro com água durante seis minutos, sendo apenas os cinco últimos considerados para avaliar a duração total da imobilidade, ou seja, quando o animal permanece flutuando passivamente (em segundos). Tal parâmetro foi registrado em vídeo e analisado no software ANY-Maze. Considerou-se que o animal estava imóvel quando ele permanecia flutuando passivamente. Movimentos sutis para manter a cabeça acima da água foram tolerados e não contabilizados como atividade do animal (Figura 10).

**Figura 10 – Representação do teste do nado forçado**

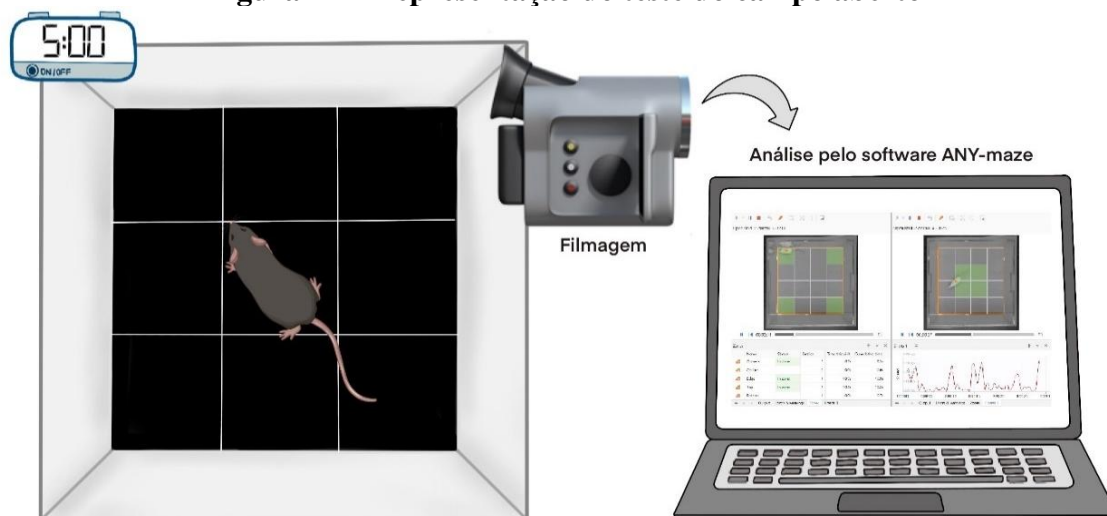


**Fonte:** Adaptado de Vale, 2024.

#### *4.4.2 Teste do campo aberto*

Este teste foi utilizado para avaliar a influência da substância de estudo sobre a atividade locomotora espontânea (ALE) e exploratória do animal, além de poder também gerar elucidações sobre comportamentos potencialmente ansiogênicos. Para isto, foi utilizado um aparato em acrílico com dimensões  $30 \times 30$  cm, dividido em 9 quadrantes, com paredes transparentes de 15 cm de altura e fundo preto (Figura 11). O animal foi colocado no centro do aparato durante seis minutos, sendo um minuto de ambientação, e foram observados os seguintes parâmetros: Distância total percorrida, número de cruzamentos entre os quadrantes (*crossing*), tempo total na zona central do aparato e tempo total na zona periférica do aparato (*tigmotaxia*). Os movimentos foram registrados em vídeo e analisados no software ANY-Maze. O aparato foi higienizado com álcool 70% após avaliação de cada animal (Archer, 1973).

**Figura 11 – Representação do teste do campo aberto**

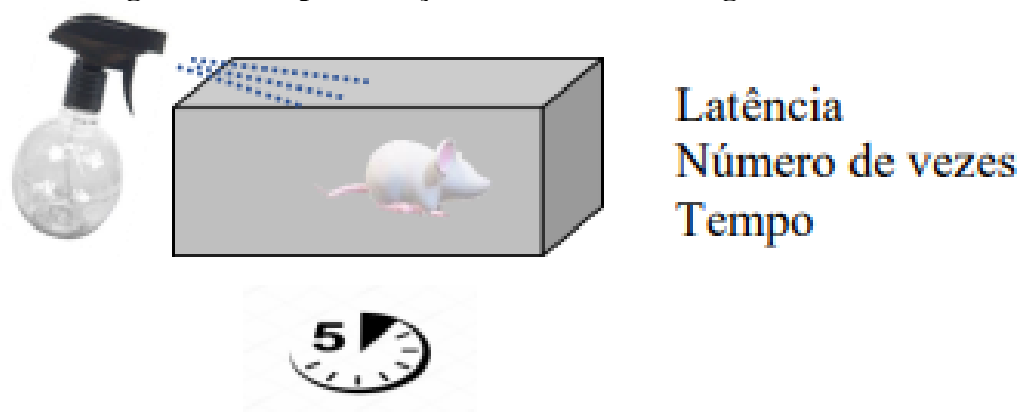


**Fonte:** Rebouças, 2024.

#### 4.4.3 Teste de borrifamento de sacarose (*Splash Test*)

O “splash test” foi utilizado para avaliar o comportamento dos animais com relação a auto-limpeza (*grooming*), após ser borrifada duas vezes no dorso do animal uma solução de sacarose a 10%. O *grooming*, em testes comportamentais, refere-se ao comportamento espontâneo do animal de auto-limpeza, caracterizado por lamber as patas, limpar o focinho ou alinhar os pelos. Esse comportamento é amplamente utilizado como indicador indireto do estado emocional do animal. O tempo em que o animal permaneceu neste comportamento foi cronometrado durante 5 minutos, após 1 minuto de adaptação. As medidas analisadas foram a latência para iniciar o primeiro *grooming*, o tempo total de *grooming* e o número total de *groomings* (Figura 12). O “splash test” é um marcador de auto cuidado, assim como de comportamento motivacional, uma vez que animais submetidos a modelos comportamentais de depressão apresentam um tempo reduzido de auto limpeza quando comparados aos animais controle. Em modelos animais de depressão a administração crônica de antidepressivos clássicos aumenta o tempo gasto neste comportamento (Isingrini *et al.*, 2010).

**Figura 12 – Representação do teste da borrifagem de sacarose**



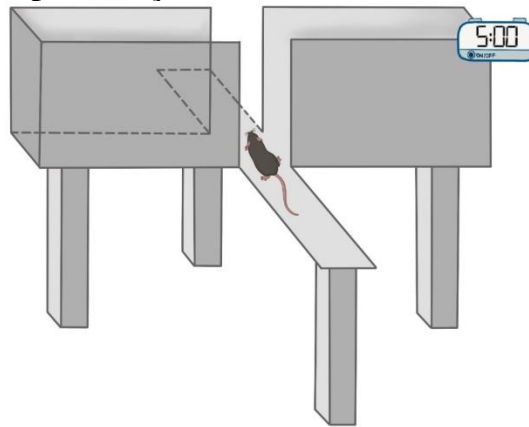
**Fonte:** Vieira, 2020.

#### 4.4.4 Teste do labirinto em cruz elevado (*Elevated Plus Maze*)

O teste do labirinto em cruz elevado foi realizado com o objetivo de avaliar os efeitos do “padrão exploratório” sobre o comportamento de risco e ansiedade dos animais (Pellow *et al.*, 1985). O labirinto em cruz elevado consiste em um aparato elevado a 45 cm acima da sua base composta por dois braços abertos ( $30 \times 5$  cm) e dois braços fechados ( $30 \times 5 \times 15$  cm) com uma plataforma central comum ( $5 \times 5$  cm). O teste foi conduzido sob luz vermelha fraca e cada animal foi colocado no centro do labirinto com a cabeça voltada para um dos braços fechados no início do experimento. O tempo de permanência do animal em cada braço e o número de entradas nos braços abertos e fechados foram registrados durante 5 minutos em vídeo e posteriormente analisados no software ANY-Maze (Figura 13)

Dessa forma, as medidas comportamentais registradas foram: número de entradas nos braços abertos (NEBA), tempo de permanência nos braços abertos (TPBA), número de entradas nos braços fechados (NEBF) e tempo de permanência nos braços fechados (TPBF), e a partir dessas informações, são medidos os percentuais do tempo de permanência nos braços abertos (PTBA) e do número de entradas nos braços abertos (PEBA). O teste parte do pressuposto que os animais que possuem comportamento do tipo ansioso irão passar menor tempo nos braços abertos, assim como haverá menor número de entradas nos mesmos braços abertos, fazendo com que os animais permaneçam e entrem mais no ambiente fechado do aparato (Pellow *et al.*, 1985).

**Figura 13 – Representação do teste do labirinto em cruz elevado**

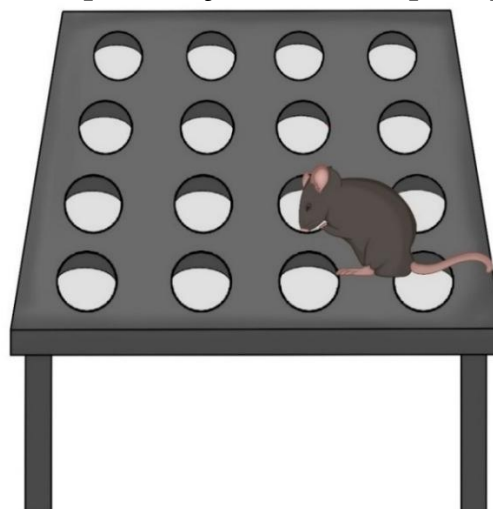


**Fonte:** Vale, 2024.

#### *4.4.5 Teste da placa perfurada*

O teste da placa perfurada é utilizado para avaliar o comportamento exploratório e ansioso em camundongos (File; Wardill, 1975). O aparato utilizado foi um Ugo Basile® de 20 × 20 cm com 16 orifícios espaçados uniformemente (Figura 14). Os animais são colocados na plataforma e o parâmetro analisado foi a contagem do número de *head dips*, que é o número de vezes que o animal coloca a cabeça nos orifícios durante o período de 5 minutos. A contagem foi realizada por observadores cegos quanto aos tratamentos de cada grupo experimental.

**Figura 14 – Representação do teste da placa perfurada**



**Fonte:** Vale, 2024.

## 4.5 Avaliação neuroquímica

Após os testes comportamentais, os animais foram eutanasiados e, em seguida, o hipocampo (HP) e o córtex pré-frontal (CPF) foram retirados e imediatamente armazenados em freezer a -80 °C para posteriores análises neuroquímicas. Para as análises os tecidos foram pesados e um homogenato foi preparado com 0,02 M de EDTA em um banho de gelo.

### 4.5.1 Determinação da concentração de IL-6 e TNF

As áreas cerebrais dissecadas foram homogeneizadas em 8 volumes de tampão PBS com protease (EMD Biosciences®) e fosfatase (Sigma®-Aldrich), centrifugadas (10000 rpm, 30 min) e a concentração das citocinas no sobrenadante foi determinada por *Enzyme Linked Immunoassay* (ELISA) (R&D® Systems Minneapolis, MN, EUA) de acordo com o protocolo do fabricante. Os resultados foram expressos em pg/g de tecido.

## 4.6 Análise estatística dos dados

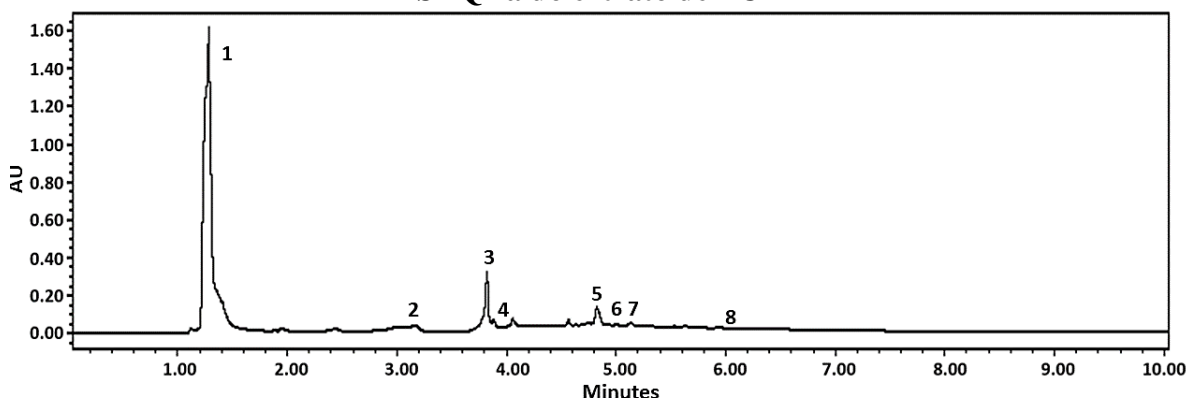
Os dados foram analisados no programa estatístico Graphpad Prism 6.0. A normalidade dos dados foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk. As comparações foram realizadas através de testes paramétricos e não paramétricos. Em todas as análises estatísticas, valores normais foram representados pela Média  $\pm$  Erro Padrão da Média (EPM) e comparados por ANOVA Two-Way. Os fatores analisados foram em relação à exposição ao tratamento (SAL ou LPS). Valores não normais foram expressos como média e comparados por teste de Mann-Whitney, Wilcoxon e ANOVA de Friedman e post-hoc pelo teste de Tukey. Valores significativos foram adotados quando  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Obtenção do extrato de *P. cubensis*

O extrato bruto (440 mg), obtido a partir de 2,5 g de corpos-de-frutificação liofilizados de PC-TAT, foi analisado por UPLC-PDA-ESI-QDa. A análise foi realizada em modo selected-ion recording (SIR), permitindo a detecção seletiva de íons característicos dos alcaloides indólicos presentes. O cromatograma UV-Vis a 275 nm (Fig. 15) exibiu picos bem definidos, com tempos de retenção que coincidiram com os dados obtidos por espectrometria de massas no mesmo sistema, o que permitiu a identificação dos compostos com base na razão massa/carga e nos dados da literatura.

**Figura 15 - Cromatograma Uv-Vis a 275 nm dos extratos analisados por UPLC-PDA-ESI-QDa do extrato de PC-TAT**



**Fonte:** elaborada pelo autor.

A quantificação relativa foi realizada por integração das áreas dos picos no cromatograma UV-Vis, conforme apresentado no Quadro 1. Os resultados indicaram a predominância da psilocina O-glucuronida (1), que representou 91,0 % da área total integrada. Também foram identificadas e quantificadas a psilocibina (3), com 6,3 %, e a psilocina (5), com 2,5 %. Outros compostos foram detectados em traços, como norpsilocina (4), norbaeocistina (8), triptamina (7), melatonina (6) e harmana (2), todos compatíveis com dados de massas e tempos de retenção reportados anteriormente.

**Tabela 1 - Substâncias identificadas nos extratos em modo ESI positivo no extrato (proporções relativas dos constituintes por UV-VIS a 275 nm)**

Pico N°	Nome	tR	[M+H] <sup>+</sup>	Fórmula Molecular	Ref.	%
1	Psilocina <i>O</i> -Glucuronídeo	1.23	381	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	1	91.0%
2	Harmana	2.94	183	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub>	2	Traço
3	Psilocibina	3.80	285	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	3	6,3%
4	Norpsilocina	3.95	191	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	2	Traço
5	Psilocina	4.83	205	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	2	2.5
6	Melatonina	5.35	233	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2	Traço
7	Triptamina	5.54	161	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	2	Traço
8	Norbaeocistina	6.33	257	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P	2	Traço

**Fonte:** elaborado pelo autor.

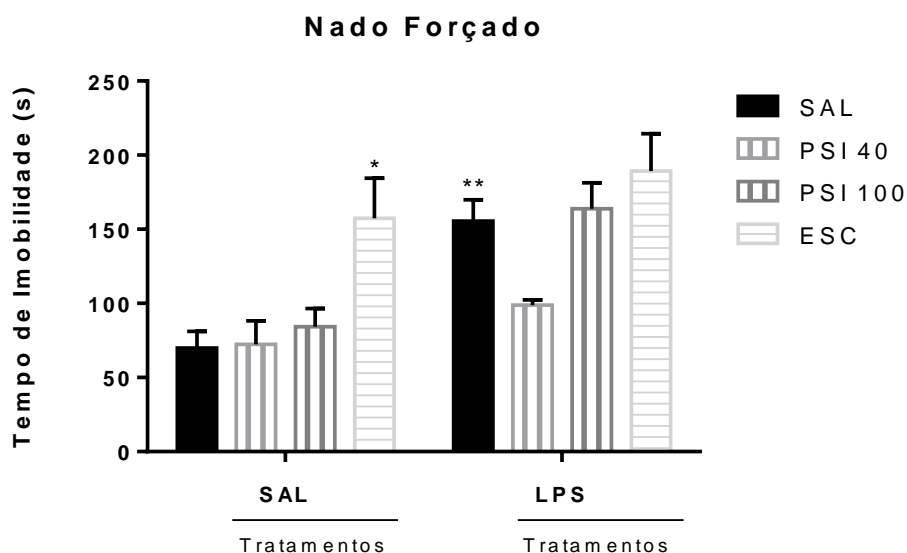
## 5.2 Avaliação Comportamental

### 5.2.1 Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre o tempo de imobilidade no teste do Nado Forçado

O teste do nado forçado é um teste padrão ouro realizado para avaliar a resposta comportamental dos animais a situações de estresse e desamparo, sendo amplamente empregado como modelo preditivo de depressão em modelos animais. Como mostra a figura 16, o grupo de animais que recebeu a administração de LPS apresentou aumento significativo no tempo de imobilidade (em segundos) quando comparado ao grupo controle (SAL + SAL:  $69,97 \pm 11,23$ ; LPS + SAL:  $155,60 \pm 14,32$ ). Os tratamentos com extrato de *P. cubensis* sem exposição ao LPS apresentaram valores próximos ao controle (SAL + PSI 40:  $72,30 \pm 15,94$ ; SAL + PSI 100:  $84,23 \pm 12,32$ ) e o tratamento com o antidepressivo padrão aumentou o tempo de imobilidade dos animais (SAL + ESC:  $157,30 \pm 27,10$ ). Os grupos tratados e expostos ao LPS não apresentaram redução significativa no tempo de imobilidade (LPS + PSI 40:  $98,78 \pm 3,65$ ; LPS + PSI 100:  $163,80 \pm 17,55$ ; LPS + ESC:  $189,40 \pm 25,19$ ), porém o grupo tratado com

a menor dose do extrato apresentou diminuição de 36,52% quando comparado ao grupo exposto ao LPS sem tratamento.

**Figura 16 - Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre o tempo de imobilidade de camundongos no teste do nado forçado**



**Fonte:** elaborada pelo autor.

**Legenda:** SAL: soro fisiológico 0,9%; LPS: Lps (0,5mg/kg); PSI 40: PC-TAT (40mg/kg); PSI 100: PC-TAT (100mg/kg); ESC: Escitalopram (10mg/kg). Os valores representam a média ± E.P.M. Para análise estatística foi utilizado o teste two-way ANOVA seguido pelo pós teste de Tukey, onde \*\* $p < 0,01$  vs. Salina; \* $p < 0,05$  vs. Salina.

### 5.2.2 Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* no comportamento motivacional no teste de Borrifagem da Sacarose (Splash Test)

Neste teste, as medidas analisadas foram a latência para iniciar o primeiro *grooming*, o tempo total de *grooming* e o número total de *groomings*.

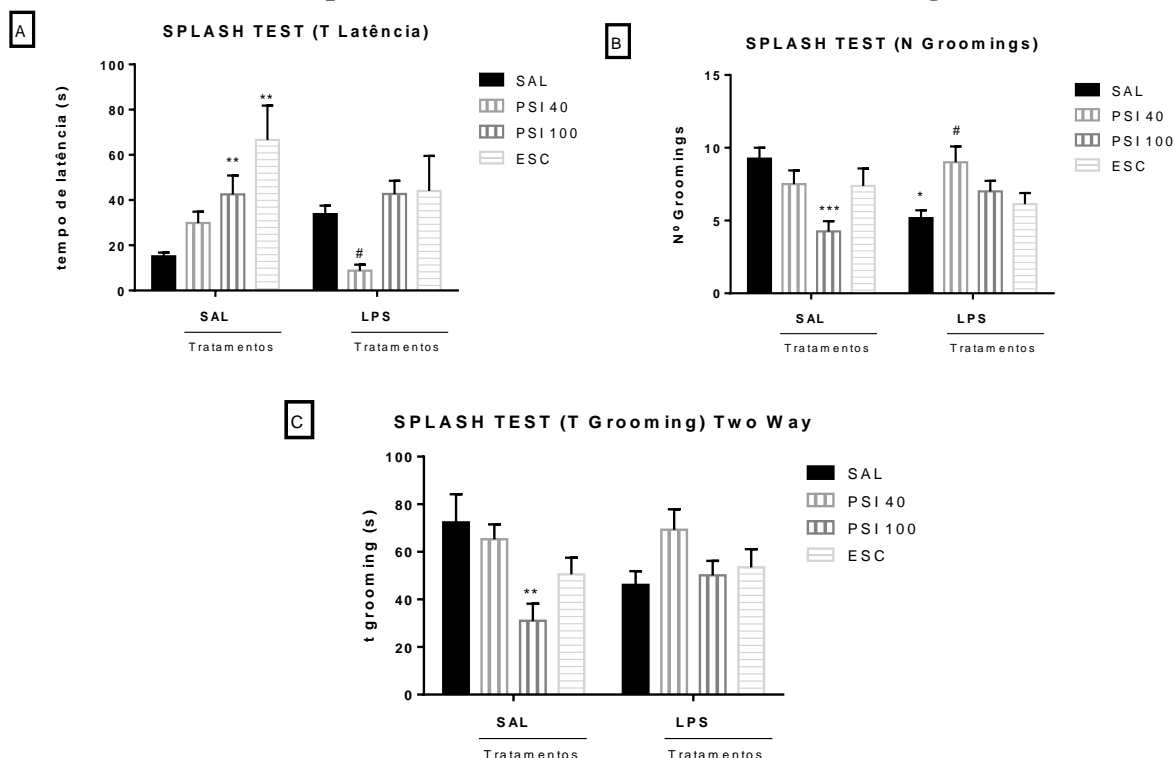
No parâmetro de tempo de latência (Figura 17A), os animais expostos ao LPS aumentaram o tempo (em segundos) até o primeiro grooming quando comparados com os animais do grupo controle (SAL + SAL:  $15,14 \pm 1,61$ ; LPS + SAL:  $33,83 \pm 3,71$ ) e o grupo exposto ao LPS com tratamento na dose mais baixa de PC-TAT reverteu essa medida (LPS+ PSI 40:  $8,80 \pm 2,65$ ). De maneira curiosa, os tratamentos com solução salina apresentaram aumento no tempo de latência (SAL + PSI 40:  $29,86 \pm 4,98$ ; SAL + PSI 100:  $42,57 \pm 8,30$ ; SAL + ESC:  $66,63 \pm 15,16$ ), com os tratamentos com a maior dose de extrato e com o antidepressivo padrão apresentando diferença significativa. Os tratamentos com a maior dose de extrato e com

o antidepressivo padrão expostos ao LPS também apresentaram aumento no tempo de latência (LPS + PSI 100:  $42,67 \pm 5,90$ ; LPS + ESC:  $44,00 \pm 15,55$ ).

No parâmetro de número de *groomings* (Figura 17B), os animais expostos ao LPS diminuíram a quantidade de movimentos de auto limpeza quando comparados ao grupo controle (SAL + SAL:  $9,25 \pm 0,75$ ; LPS + SAL:  $5,16 \pm 0,54$ ) e essa diferença foi estatisticamente relevante. Os demais grupos com solução salina apresentaram pouca variação quando comparados com o grupo controle, com exceção do tratamento com a maior dose de extrato, que apresentou diminuição significativa (SAL + PSI 40:  $7,50 \pm 0,94$ ; SAL + PSI 100:  $4,25 \pm 0,70$ ; SAL + ESC:  $7,37 \pm 1,20$ ). Os grupos que foram tratados e expostos ao LPS conseguiram reverter essa condição (LPS + PSI 40:  $9,00 \pm 1,09$ ; LPS + PSI 100:  $7,00 \pm 0,73$ ; LPS + ESC:  $6,12 \pm 0,76$ ), com o tratamento com PSI 40mg/kg apresentando relevância estatística.

No parâmetro de tempo total de *groomings* (Figura 17C), o grupo de animais exposto ao LPS apresentou leve redução quando comparado com o grupo controle (SAL + SAL:  $64,75 \pm 10,03$ ; LPS + SAL:  $46,14 \pm 5,75$ ). O grupo salino que foi tratado com a maior dose do extrato apresentou diminuição significativa em comparação com o grupo controle (SAL + PSI 100:  $50,13 \pm 7,19$ ). Os demais tratamentos com solução salina não apresentaram diferença significativa (SAL + PSI 40:  $65,29 \pm 6,23$ ; SAL + ESC:  $50,57 \pm 6,98$ ). Nos grupos tratados com o LPS, a dose de 40mg/kg conseguiu aumentar o tempo de *grooming* (LPS + PSI 40:  $69,29 \pm 8,58$ ) e os demais tratamentos apresentaram pouca diferença quando comparados ao grupo controle (LPS + PSI 100:  $64,75 \pm 6,10$ ; LPS + ESC:  $53,43 \pm 7,66$ ).

**Figura 17 - Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre os parâmetros de auto cuidado e comportamento motivacional no teste de borrifagem da sacarose**



**Fonte:** elaborado pelo autor.

**Legenda:** SAL: soro fisiológico 0,9%; LPS: Lps (0,5mg/kg); PSI 40: PC-TAT (40mg/kg); PSI 100: PC-TAT (100mg/kg); ESC: Escitalopram (10mg/kg). Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. Para análise estatística foi utilizado o teste two-way ANOVA seguido pelo pós teste de Tukey, onde onde \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$  vs. Salina; \* $p < 0,05$  vs. Salina; # $p < 0,05$  vs. LPS.

### 5.2.3 Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre a atividade locomotora, exploratória e ansiogênica em camundongos submetidos ao teste do Campo Aberto

As medidas analisadas no teste foram a distância total percorrida (em metros), o número de cruzamentos entre os quadrantes (*crossing*) e o tempo total na zona central do aparato.

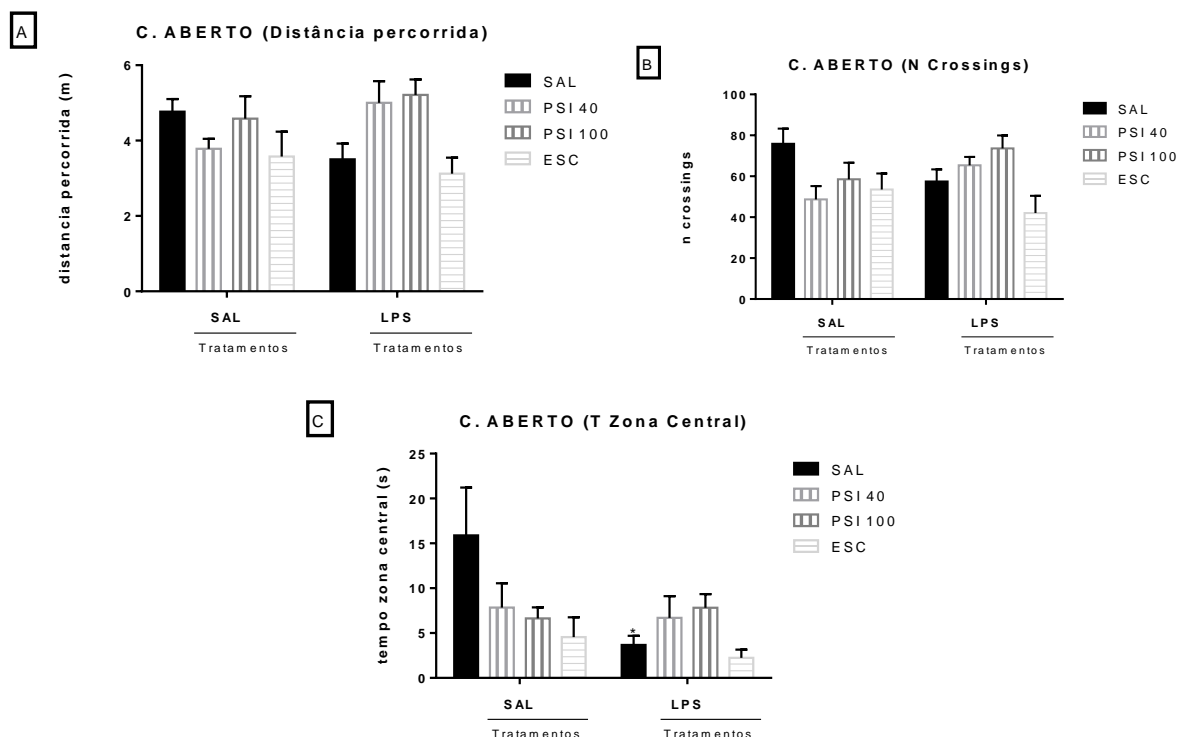
No parâmetro de distância percorrida (Figura 18A), o grupo exposto ao LPS diminuiu a distância total em comparação com o grupo controle (SAL + SAL:  $4,76 \pm 0,34$ ; LPS + SAL:  $3,50 \pm 0,42$ ), porém essa redução não foi relevante estatisticamente. Os demais grupos com salina não apresentaram diferenças significativas quando comparados ao grupo controle (SAL + SAL:  $4,76 \pm 0,34$ ; SAL + PSI 40:  $3,78 \pm 0,27$ ; SAL + PSI 100:  $4,58 \pm 0,59$ ; SAL + ESC:  $3,57 \pm 0,65$ ). Os grupos expostos ao LPS também não apresentaram diferença estatisticamente relevante, porém os dois tratamentos com PC-TAT demonstraram capacidade de aumento na distância total percorrida

pelos animais quando comparados ao grupo exposto ao LPS (LPS + PSI 40:  $5,00 \pm 0,57$ ; LPS + PSI 100:  $5,21 \pm 0,41$ ; LPS + ESC:  $3,12 \pm 0,42$ ).

No parâmetro de numero de crossings (Figura 18B), o grupo exposto ao LPS diminuiu a quantidade de cruzamentos quando em comparação com o grupo controle (SAL + SAL:  $75,86 \pm 7,47$ ; LPS + SAL:  $57,43 \pm 5,97$ ), porém essa redução não foi estatisticamente relevante. Nenhum tratamento com salina apresentou diferença significativa (SAL + PSI 40:  $48,71 \pm 6,47$ ; SAL + PSI 100:  $58,57 \pm 8,07$ ; SAL + ESC:  $53,57 \pm 7,84$ ). Os tratamentos dos grupos PC-TAT expostos ao LPS não apresentaram diferença (LPS + PSI 40:  $65,33 \pm 4,15$ ; LPS + PSI 100:  $73,63 \pm 6,37$ ), assim como o grupo exposto ao LPS tratado com o antidepressivo padrão (LPS + ESC:  $42,00 \pm 8,48$ ).

No parâmetro de tempo na zona central (Figura 18C), o grupo exposto ao LPS diminuiu o tempo total gasto pelos animais na zona central, quando comparado com o grupo controle (SAL + SAL:  $15,88 \pm 5,33$ ; LPS + SAL:  $3,68 \pm 1,02$ ). Os demais tratamentos com salina não apresentaram diferença significativa (SAL + PSI 40:  $7,84 \pm 2,72$ ; SAL + PSI 100:  $6,63 \pm 1,24$ ; SAL + ESC:  $4,55 \pm 2,22$ ). Os tratamentos nos grupos expostos ao LPS também não apresentaram relevância estatística mas os grupos tratados com PC-TAT demonstraram pequena capacidade de aumento do tempo na zona central, quando comparado com o grupo que foi apenas exposto ao LPS (LPS + PSI 40:  $6,7 \pm 2,41$ ; LPS + PSI 100:  $7,83 \pm 1,52$ ; LPS + ESC:  $2,24 \pm 0,92$ ).

**Figura 18 - Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre os parâmetros preditivos de locomoção, exploração e comportamento ansiogêncio no teste do campo aberto**



**Fonte:** elaborada pelo autor.

**Legenda:** SAL: soro fisiológico 0,9%; LPS: Lps (0,5mg/kg); PSI 40: PC-TAT (40mg/kg); PSI 100: PC-TAT (100mg/kg); ESC: Escitalopram (10mg/kg). Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. Para análise estatística foi utilizado o teste two-way ANOVA seguido pelo pós teste de Tukey, onde  $*p < 0,05$  vs. Salina.

#### 5.2.4 Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre o comportamento do tipo ansioso em camundongos submetidos ao teste do Labirinto em Cruz Elevado

Os parâmetros avaliados no teste foram o número de entradas nos braços abertos (NEBA), o tempo de permanência nos braços abertos (TPBA) em segundos, a porcentagem de entrada nos braços abertos (PEBA) e a porcentagem do tempo de permanência nos braços abertos (PTBA).

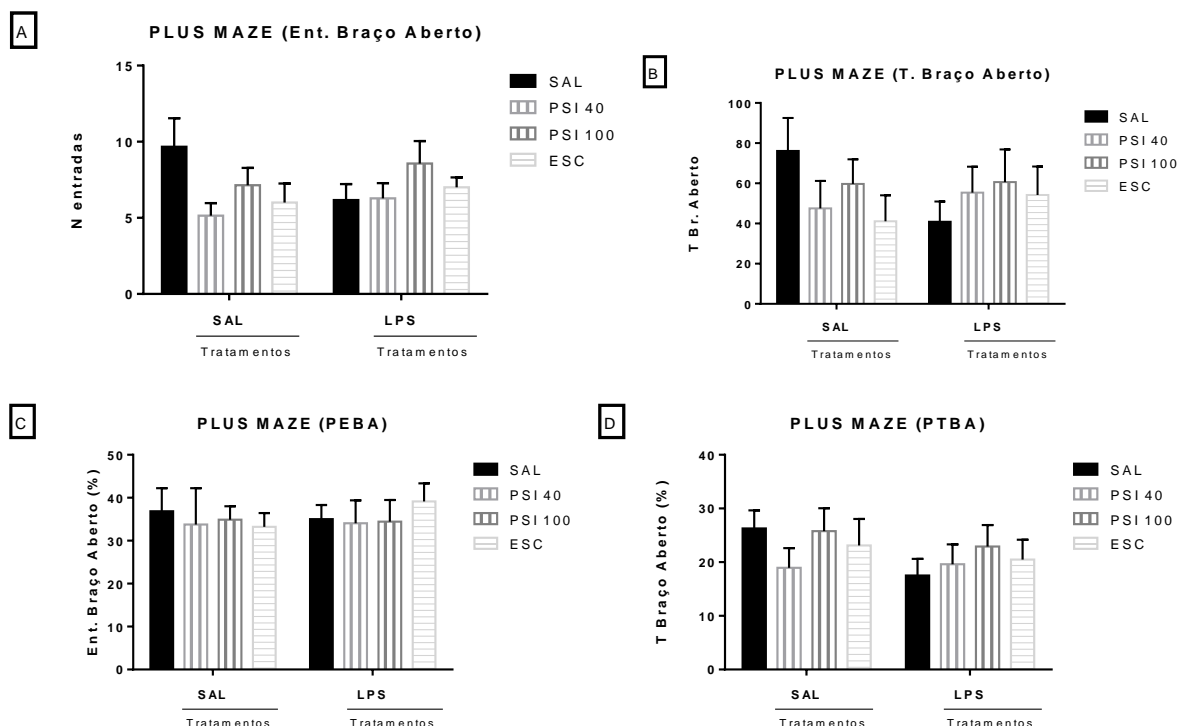
No parâmetro de NEBA (Figura 19A) o LPS causou leve redução (36,2%) quando comparado ao grupo controle (SAL + SAL:  $9,67 \pm 1,87$ ; LPS + SAL:  $6,17 \pm 1,05$ ), porém essa redução não foi significativa. Os tratamentos com salina não apresentaram diferença significativa (SAL + PSI 40:  $5,14 \pm 0,83$ ; SAL + PSI 100:  $7,14 \pm 1,14$ ; SAL + ESC:  $6,0 \pm 1,25$ ). Os grupos tratados com o LPS também não apresentaram diferença significativa (LPS + PSI 40:  $6,29 \pm 0,99$ ; LPS + PSI 100:  $8,57 \pm 1,48$ ; LPS + ESC:  $7,0 \pm 0,65$ ).

No parâmetro de TPBA (Figura 19B), de forma semelhante, o grupo tratado com o LPS apresentou uma redução, porém essa redução não foi relevante estatisticamente (SAL + SAL:  $76,15 \pm 16,43$ ; LPS + SAL:  $40,85 \pm 10,09$ ). As demais exposições salinas também não apresentaram diferença (SAL + PSI 40:  $47,5 \pm 13,69$ ; SAL + PSI 100:  $59,70 \pm 12,25$ ; SAL + ESC:  $41,09 \pm 12,93$ ). Nos grupos tratados com LPS, observou-se um leve aumento desse parâmetro, porém o aumento não foi significativo (LPS + PSI 40:  $55,38 \pm 12,91$ ; LPS + PSI 100:  $60,65 \pm 16,22$ ; LPS + ESC:  $54,24 \pm 14,14$ ).

No parâmetro de PEBA (Figura 19C), houve pouca variação entre os grupos, e nenhum apresentou relevância estatística. (SAL + SAL:  $36,87 \pm 5,37$ ; SAL + PSI 40:  $33,77 \pm 8,45$ ; SAL + PSI 100:  $34,88 \pm 3,16$ ; SAL + ESC:  $33,22 \pm 3,23$ ; LPS + SAL:  $35,01 \pm 3,31$ ; LPS + PSI 40:  $34,06 \pm 5,32$ ; LPS + PSI 100:  $34,45 \pm 5,01$ ; LPS + ESC:  $39,13 \pm 4,20$ ).

No parâmetro do PTBA (Figura 19D), o grupo tratado com LPS apresentou leve redução quando comparado ao grupo controle (SAL + SAL:  $26,27 \pm 3,38$ ; LPS + SAL:  $17,50 \pm 3,12$ ), porém essa redução não foi significativa. Os demais tratamentos com solução salina não apresentaram diferença (SAL + PSI 40:  $18,94 \pm 3,68$ ; SAL + PSI 100:  $25,77 \pm 4,27$ ; SAL + ESC:  $23,12 \pm 4,94$ ), assim como os grupos tratados com LPS (LPS + PSI 40:  $19,60 \pm 3,70$ ; LPS + PSI 100:  $22,91 \pm 4,00$ ; LPS + ESC:  $20,49 \pm 3,69$ ).

**Figura 19 - Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre os parâmetros preditivos de exploração, comportamento de risco e comportamento ansiogêncio no teste do labirinto em cruz elevada**



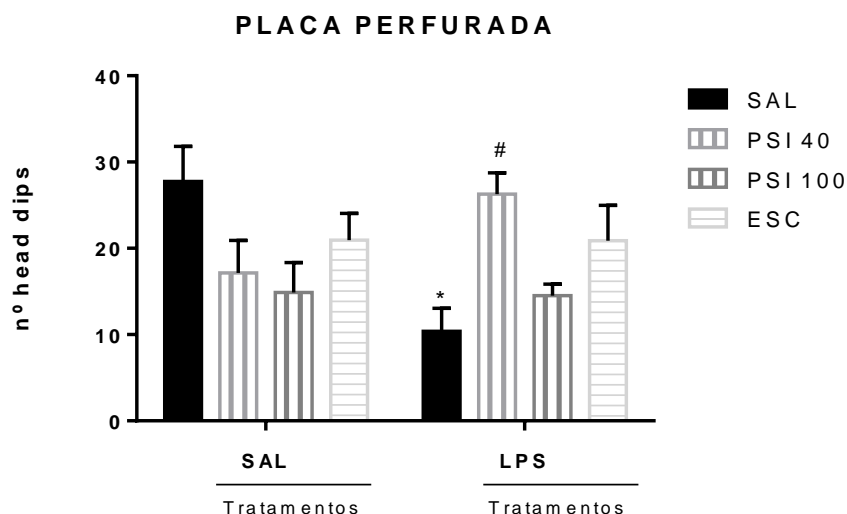
**Fonte:** elaborada pelo autor.

**Legenda:** SAL: soro fisiológico 0,9%; LPS: Lps (0,5mg/kg); PSI 40: PC-TAT (40mg/kg); PSI 100: PC-TAT (100mg/kg); ESC: Escitalopram (10mg/kg). Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. Para análise estatística foi utilizado o teste two-way ANOVA seguido pelo pós teste de Tukey.

### 5.2.5 Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre a atividade exploratória e ansiolítica em camundongos submetidos ao teste da Placa Perfurada

A análise dos resultados (Figura 20) mostra que o grupo exposto ao LPS diminuiu o número de *head dips* quando comparado ao grupo controle (SAL + SAL:  $27,75 \pm 4,06$ ; LPS + SAL:  $10,40 \pm 2,66$ ) e essa redução foi relevante estatisticamente. Os demais tratamentos com solução salina também apresentaram diminuição, porém em nenhum grupo essa redução foi significativa (SAL + PSI 40:  $17,14 \pm 3,77$ ; SAL + PSI 100:  $14,88 \pm 3,48$ ; SAL + ESC:  $20,94 \pm 3,10$ ). Nos grupos expostos ao LPS, todos os tratamentos apresentaram aumento na quantidade de *head dips*, com o tratamento utilizando a menor dose do extrato apresentando relevância estatística quando comparado com o grupo somente exposto ao LPS sem tratamento (LPS + PSI 40:  $26,29 \pm 2,47$ ; LPS + PSI 100:  $14,50 \pm 1,35$ ; LPS + ESC:  $20,88 \pm 4,10$ ).

**Figura 20 - Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre os parâmetros preditivos de comportamento exploratório e ansioso no teste da placa perfurada**



**Fonte:** elaborada pelo autor.

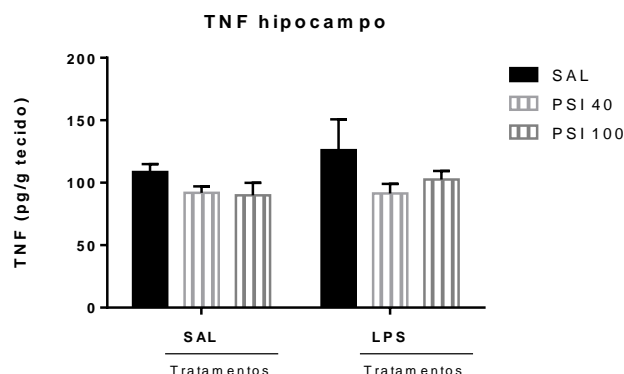
**Legenda:** SAL: soro fisiológico 0,9%; LPS: Lps (0,5mg/kg); PSI 40: PC-TAT (40mg/kg); PSI 100: PC-TAT (100mg/kg); ESC: Escitalopram (10mg/kg). Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. Para análise estatística foi utilizado o teste two-way ANOVA seguido pelo pós teste de Tukey, onde \* $p < 0,05$  vs. Salina; # $p < 0,05$  vs. LPS.

### 5.3 Testes neuroquímicos

#### 5.3.1 Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre a concentração de TNF e IL-6 no hipocampo e córtex pré-frontal de camundongos submetidos à neuroinflamação pelo LPS

As análises neuroquímicas mostraram que os níveis de TNF no hipocampo (Figura 21) dos animais expostos ao LPS apresentaram discreto aumento (16%) quando comparado ao grupo controle (SAL + SAL:  $108,60 \pm 6,34$ ; LPS + SAL:  $126,15 \pm 24,66$ ) e os grupos expostos ao tratamento com PC-TAT mostraram leve capacidade de redução desse efeito (LPS + PSI 40:  $91,47 \pm 7,54$ ; LPS + PSI 100:  $102,55 \pm 6,91$ ), porém nenhum desses valores obteve relevância estatística. Os demais grupos com exposição salina também não apresentaram variação significativa (SAL + PSI 40:  $91,95 \pm 5,12$ ; SAL + PSI 100:  $89,93 \pm 9,99$ ).

**Figura 21 - Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre a concentração de TNF no hipocampo**

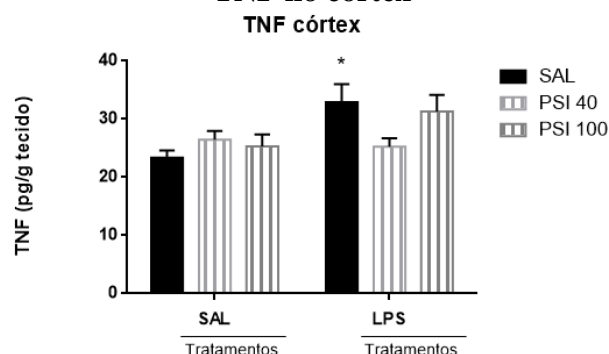


**Fonte:** elaborada pelo autor.

**Legenda:** SAL: soro fisiológico 0,9%; LPS: Lps (0,5mg/kg); PSI 40: PC-TAT (40mg/kg); PSI 100: PC-TAT (100mg/kg); ESC: Escitalopram (10mg/kg). Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. Para análise estatística foi utilizado o teste two-way ANOVA seguido pelo pós teste de Tukey.

No córtex pré-frontal (Figura 22), o grupo exposto ao LPS apresentou aumento significativo dos níveis de TNF quando comparados aos níveis do grupo controle (SAL + SAL:  $23,36 \pm 1,27$ ; LPS + SAL:  $32,92 \pm 3,08$ ). Os demais tratamentos expostos à solução salina não apresentaram diferença significativa (SAL + PSI 40:  $26,49 \pm 1,49$ ; SAL + PSI 100:  $25,32 \pm 2,07$ ). Já nos grupos expostos ao LPS, foi observada leve redução (19,4%) nos níveis de TNF quando comparados ao grupo exposto ao LPS sem tratamento (LPS + PSI 40:  $25,26 \pm 1,47$ ; LPS + PSI 100:  $31,31 \pm 2,86$ ), porém essa redução não foi significativa.

**Figura 22 - Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre a concentração de TNF no córtex**



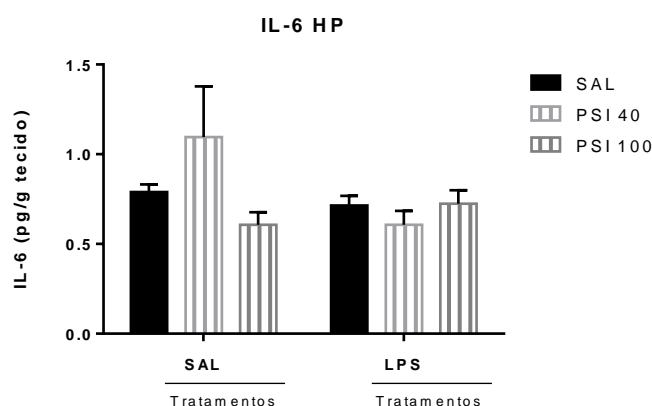
**Fonte:** elaborada pelo autor.

**Legenda:** SAL: soro fisiológico 0,9%; LPS: Lps (0,5mg/kg); PSI 40: PC-TAT (40mg/kg); PSI 100: PC-TAT (100mg/kg); ESC: Escitalopram (10mg/kg). Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. Para análise estatística foi utilizado o teste two-way ANOVA seguido pelo pós teste de Tukey, onde  $*p < 0,05$  vs. Salina.

Na análise dos níveis de IL-6, verificou-se que no hipocampo (Figura 23) o grupo

exposto ao LPS não apresentou diferença significativa quando comparado ao grupo controle (SAL + SAL:  $0,789 \pm 0,043$ ; LPS + SAL:  $0,714 \pm 0,055$ ). Os demais grupos salinos também não apresentaram diferença significativa (SAL + PSI 40:  $1,095 \pm 0,283$ ; SAL + PSI 100:  $0,607 \pm 0,07$ ), assim como os grupos tratados com PC-TAT (LPS + PSI 40:  $0,606 \pm 0,078$ ; LPS + PSI 100:  $0,725 \pm 0,075$ ).

**Figura 23 - Efeito da administração de *P. cubensis* sobre a concentração de IL-6 no hipocampo**

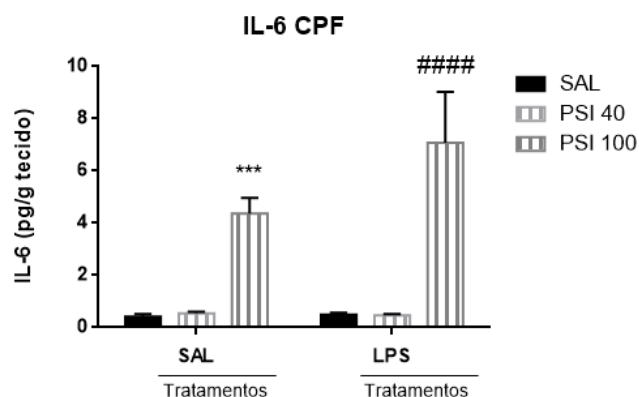


**Fonte:** elaborada pelo autor.

**Legenda:** SAL: soro fisiológico 0,9%; LPS: Lps (0,5mg/kg); PSI 40: PC-TAT (40mg/kg); PSI 100: PC-TAT (100mg/kg); ESC: Escitalopram (10mg/kg). Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. Para análise estatística foi utilizado o teste two-way ANOVA seguido pelo pós teste de Tukey.

Já no córtex pré-frontal (Figura 24), os resultados mostram que não houve diferença entre o grupo controle e o grupo exposto ao LPS (SAL + SAL:  $0,422 \pm 0,098$ ; LPS + SAL:  $0,496 \pm 0,077$ ). Nos grupos expostos à solução salina, o grupo tratado com a maior dose do extrato apresentou aumento significativo nos níveis de IL-6, enquanto que o grupo tratado com a menor dose não apresentou diferenças significativas (SAL + PSI 40:  $0,535 \pm 0,066$ ; SAL + PSI 100:  $4,369 \pm 0,601$ ). Nos grupos expostos ao LPS, um resultado parecido foi observado, com o grupo exposto à maior dose do extrato apresentando aumento significativo (LPS + PSI 40:  $0,459 \pm 0,058$ ; LPS + PSI 100:  $7,079 \pm 1,953$ ).

**Figura 24 - Efeito da administração de extrato de *P. cubensis* sobre a concentração de IL-6 no córtex**



**Fonte:** elaborada pelo autor.

**Legenda:** SAL: soro fisiológico 0,9%; LPS: Lps (0,5mg/kg); PSI 40: PC-TAT (40mg/kg); PSI 100: PC-TAT (100mg/kg); ESC: Escitalopram (10mg/kg). Os valores representam a média  $\pm$  E.P.M. Para análise estatística foi utilizado o teste two-way ANOVA seguido pelo pós teste de Tukey, onde \*\*\* $p < 0,001$  vs. Salina; #### $p < 0,0001$  vs. LPS.

## 6 DISCUSSÃO

A depressão e a ansiedade são transtornos mentais altamente prevalentes e frequentemente coexistentes, representando um sério problema de saúde individual e social, com mais de 300 milhões de pessoas ao redor do mundo sendo acometidas por um ou ambos os transtornos. Embora diversas abordagens farmacológicas estejam disponíveis, uma parcela significativa dos pacientes permanece refratária aos tratamentos convencionais, o que evidencia a necessidade de novas estratégias terapêuticas (Troubat *et al.*, 2020). Nos últimos anos, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essas condições tem evoluído, sendo a neuroinflamação um dos principais alvos emergentes.

Evidências acumuladas demonstram que pacientes com transtornos depressivos ou ansiosos frequentemente apresentam elevação de marcadores inflamatórios periféricos, como IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR, sugerindo uma interação significativa entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central (Dantzer *et al.*, 2008; Raison *et al.*, 2023). Diante desse fato, no presente trabalho foi utilizado o lipopolissacarídeo (LPS) de *E. coli*, que é conhecidamente capaz de induzir um estado inflamatório sistêmico e promover comportamentos análogos à depressão e à ansiedade em roedores (Di Lorenzo *et al.*, 2021). A ativação de vias pró-inflamatórias pelo LPS leva à ativação de células imunes centrais, como micróglias e astrócitos, com subsequente liberação de citocinas no SNC e alterações neurocomportamentais compatíveis com quadros afetivos (Li *et al.*, 2023).

Nesse cenário, a psilocibina, tem se destacado como uma molécula promissora, com efeitos terapêuticos rápidos e duradouros, especialmente em casos resistentes a tratamentos tradicionais (Carhart-Harris *et al.*, 2021; Davis *et al.*, 2021; Raison *et al.*, 2023). Além dos efeitos comportamentais, estudos pré-clínicos e *in vitro* indicam que a psilocibina possui propriedades anti-inflamatórias e neuroplásticas, capazes de reverter alterações induzidas por agentes inflamatórios (Flanagan & Nichols, 2018; Lima *et al.*, 2021). Esses efeitos podem ser particularmente relevantes em modelos utilizando o LPS, como no presente trabalho, sugerindo um potencial da substância para atenuar os efeitos deletérios da inflamação sobre o sistema nervoso central.

Com efeito, o modelo experimental utilizado no presente estudo é bem descrito na literatura e apresenta alta confiabilidade e reprodutibilidade, sendo amplamente utilizado como indutor de inflamação crônica e neuroinflamação, gerando quadros de depressão-símile e ansiedade-símile (Mello *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2023). Além disso, a utilização de

camundongos da linhagem C57BL/6 é compatível com o estudo, uma vez que os animais dessa linhagem compartilham uma linhagem genética comum (isogênicos). Esse fato é vantajoso para experimentos que requerem maior homogeneidade e reprodução de resultados (Yin *et al.*, 2023).

Estudos anteriores conduzidos pelo nosso grupo de pesquisa do Laboratório de Neuropsicofarmacologia da UFC utilizaram o modelo de indução por LPS para testar a atividade antidepressiva e ansiolítica de diversas outras substâncias (Vale, 2024, Silva *et al.*, 2024; Silva, 2025, Bandeira, 2025). Dessa forma, o presente estudo objetivou estudar o potencial terapêutico de um extrato de *P. cubensis* - contendo psilocibina e psilocina – em um modelo *in vivo* de depressão-símile induzida por LPS,

Primeiramente foi produzido um extrato de *P. cubensis* (PC-TAT) a partir de cogumelos desidratados para posterior avaliação em testes comportamentais. A análise cromatográfica do extrato confirmou a presença de psilocibina (6,3%) e psilocina (2,5%) na amostra, além do composto mais presente, psilocina O-glucuronida (91%). Esse perfil fitoquímico é condizente com a literatura especializada sobre espécies do gênero *Psilocybe* (Wurst *et al.*, 2014; Kysilka *et al.*, 1992; Marek *et al.*, 2014; Domer *et al.*, 2022; Dhanasekaran *et al.*, 2020; Blei *et al.*, 2020; Demmler *et al.*, 2020). Todavia, estudo de Mahmoudi e colaboradores (2018) obteve um percentual de psilocina maior no extrato (11,5%), indicando que o PC-TAT obtido no presente estudo pode conter quantidades baixas dos alcalóides farmacologicamente ativos.

A psilocina O-glucuronida é um metabólito farmacologicamente inativo proveniente do metabolismo renal e se caracteriza como principal forma circulante após a biotransformação (Manevski *et al.*, 2010; Thomann *et al.*, 2024). A alta detecção de psilocina O-glucuronida em extratos de *Psilocybe cubensis* pode ser atribuída a diferentes fatores. Primeiramente, é possível que o próprio metabolismo fúngico esteja envolvido nesse processo, ainda que a glucuronidação seja classicamente considerada uma via de conjugação de fase II predominante em mamíferos (Dinis-Oliveira, 2017). Estudos indicam que alguns fungos possuem enzimas com função conjugativa, o que pode explicar a presença endógena do glucuronídeo. Em segundo lugar, a degradação pós-colheita da psilocina, reconhecidamente instável em solução, pode levar à formação do conjugado por ação de enzimas endógenas ainda ativas ou, mais provavelmente, por atividade metabólica de microrganismos contaminantes durante o armazenamento (Hasler *et al.*, 1997; Passie *et al.*, 2002). Finalmente, as condições de processamento, incluindo tempo, temperatura e pH durante a extração podem favorecer a transformação da psilocina em seu derivado glucuronado, uma forma potencialmente mais estável.

Após a obtenção do extrato, foi iniciado o protocolo de neuroinflamação. No último dia de protocolo foi feita a administração do PC-TAT (dose única) e no dia seguinte foi avaliada a atividade do PC-TAT sobre testes preditivos de alterações neurocomportamentais.

No teste do nado forçado (TNF) a observação de que o grupo tratado com LPS foi capaz de aumentar o tempo de imobilidade dos animais, indica um estado emocional relacionado a desesperança e desamparo, evidenciando um perfil depressivo-símile. Esse comportamento é condizente com os dados descritos na literatura, que relatam que a exposição ao LPS aumenta o tempo de imobilidade no TNF (Mello *et al.*, 2021; Yin *et al.*, 2023).

Embora os tratamentos com PC-TAT não foram capazes de reverter o padrão de imobilidade no teste, de forma similar, os dados obtidos por Mahmoudi *et al.* (2018) indicaram que as doses testadas de 10 e 40 mg/kg, quando administradas isoladamente, não foram capazes de reduzir significativamente o tempo de imobilidade no TNF. Os autores trazem que uma possível explicação para essa ineficácia está relacionada ao fato de que o extrato de *P. cubensis*, em monoterapia, pode não modular de forma suficiente os circuitos neuroquímicos associados ao comportamento depressivo, especialmente em estruturas como hipocampo e córtex pré-frontal medial. A psilocina, principal alcaloide do extrato, atua como agonista dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>1A</sub> (Passie *et al.*, 2002); no entanto, a ativação desses receptores isoladamente pode não ser suficiente para induzir efeitos antidepressivos mensuráveis em testes como o TNF. Com efeito, foi observado efeito antidepressivo quando o extrato foi coadministrado com uma dose baixa de cetamina, o que resultou em significativa redução do tempo de imobilidade. Tal achado sugere uma possível interação sinérgica entre a modulação serotoninérgica promovida pela psilocina e a inibição dos receptores NMDA promovida pela cetamina, que culmina em efeitos antidepressivos mais robustos. Essa hipótese é sustentada por trabalhos anteriores que apontam para o papel crítico da via glutamatérgica e, particularmente, da subunidade NR2B dos receptores NMDA na mediação de respostas antidepressivas rápidas (Li *et al.*, 2010; Maeng *et al.*, 2008).

De forma curiosa, foi observado que o grupo tratado com escitalopram (ESC), mas que não foi exposto ao LPS, também apresentou aumento no tempo de imobilidade. Esse dado pode ser melhor interpretado quando se analisa o protocolo experimental e a via de administração dessa substância. Sabe-se que os antidepressivos convencionais são administrados de forma contínua em tratamentos crônicos que apresentam moderado tempo de latência para percepção dos efeitos terapêuticos (Cipriani *et al.*, 2018; LI *et al.* 2021). Dessa forma, a administração de uma única dose de ESC no último de dia de protocolo pode ter sido insuficiente para gerar o

efeito antidepressivo esperado, como relatado por Iijima e colaboradores (2010), que não observaram efeito antidepressivo no TNF no grupo tratado com antidepressivo padrão de forma aguda. Além disso, a via de administração usual para essas substâncias é a oral. Contudo, no presente estudo todas as substâncias foram administradas pela via intraperitoneal. Para isso, um comprimido com revestimento polimérico de 10mg de escitalopram foi dissolvido utilizando solução salina 0,9% como veículo para administração nos animais. Notadamente, a solubilidade do comprimido mostrou-se baixa, o que pode ter influenciado a biodisponibilidade da substância, além de ter gerado desconforto aos animais durante a aplicação, fatores que podem ter contribuído para o comportamento observado no teste. Em outro estudo publicado, os autores mostraram que o TNF não é tão sensível aos efeitos antidepressivos dos ISRS (Detke *et al.*, 1995).

O teste de borrifagem da sacarose é um teste que avalia o comportamento de autolimpeza como uma forma de comportamento motivacional relacionado a sintomas depressivos, revelando a indiferença como uma característica fundamental da depressão (Isingrini *et al.*, 2010). Os resultados demonstraram que o grupo tratado com LPS provocou um comportamento semelhante ao apático, com diminuição no número de groomings e o tratamento LPS + PSI 40 conseguiu reverter esse comportamento. Quanto ao tempo de latência, o LPS não conseguiu aumentar significativamente o tempo até o primeiro grooming, porém o grupo LPS + PSI 40 conseguiu reduzir esse parâmetro. Esses dados corroboram estudos anteriores que apresentaram comportamento semelhante em modelos animais de depressão (Filho *et al.*, 2019; Mekiri *et al.*, 2017; Sousa, 2019; Vieira, 2020; Farinha-Ferreira *et al.*, 2025; Lataliza *et al.*, 2021). De forma similar aos efeitos observados no TNF, o grupo SAL+ESC apresentou aumento no tempo de latência. Foi observado que em todos os parâmetros analisados no teste, o grupo salina exposto a maior dose do PC-TAT (SAL+PSI 100) apresentou diferença significativa quando comparado com o grupo controle. Esse resultado pode ser interpretado à luz de dois estudos que observaram que a administração de psilocibina apresentou efeitos ansiogênicos agudos em diversos testes comportamentais de maneira dose-dependente (Halberstadt *et al.*, 2023; Harari *et al.*, 2024). De forma similar, a maior dose de PC-TAT utilizada no presente estudo pode ter promovido um comportamento ansioso nos animais.

A avaliação dos efeitos do extrato de *P. cubensis* frente à indução de um fenótipo comportamental semelhante à ansiedade, foi desencadeada pela administração de LPS — substância amplamente utilizada em estudos prévios como indutor de respostas ansiogênicas. Ressalta-se que o aumento de marcadores inflamatórios tem sido relacionado à manifestação

de comportamentos ansiosos em modelos animais, reforçando a relevância do modelo adotado (Matsumoto *et al.*, 2021; Sabedra Sousa *et al.*, 2019). Para esse fim, foi empregado o teste do campo aberto, para avaliar a atividade locomotora e estado de ansiedade dos roedores; o teste da placa perfurada, reconhecido por sua sensibilidade na detecção de respostas ansiogênicas; e o labirinto em cruz elevada (LCE), utilizado para medir o comportamento de evitação frente a ambientes novos e para investigar o potencial ansiolítico de substâncias em estudo.

No teste do campo aberto, o tempo na zona central do aparato foi reduzido com a exposição ao LPS, indicando um comportamento ansioso dos animais. Essa observação está de acordo com estudos prévios da literatura (Yin *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2022). Os grupos tratados com PC-TAT não apresentaram diferença significativa em nenhum dos parâmetros analisados. Esses resultados estão de acordo com estudo de 2022 que também não identificou diferença nos padrões exploratórios ou do tempo gasto na zona central em animais tratados com psilocibina (Thakur, 2022). Outro estudo utilizando o psicodélico derivado de feniletilamina, DOI, demonstrou que comportamentos em modelos de exploração e de memória não são alterados nas primeiras 24 horas após a administração de uma única dose (De La Fuente Revenga *et al.*, 2021).

O teste do labirinto em cruz elevada (plus-maze) foi utilizado, pois este é indicado para avaliação de respostas comportamentais associadas ao medo. O teste baseia-se na tendência dos roedores a procurarem espaços fechados e evitarem espaços abertos e elevados (Barnett, 1975). Um aumento na atividade nos braços abertos do aparato indica um comportamento menos ansioso (Walf; Frye, 2007). Nossos resultados apontam que nenhum grupo apresentou diferença estatística nos parâmetros avaliados. Estudo de Horsley e colaboradores (2018) observou que a administração crônica de doses baixas de psilocina produziu efeitos ansiogênicos no teste do LCE. De forma similar, um trabalho de 2021, onde um regime de administração parecido foi estabelecido, não foram percebidas diferenças nos padrões exploratórios no LCE entre os grupos analisados (Risca, 2021). Esses dados contrastam com a maioria dos achados na literatura que indicam efeito ansiolítico na administração de extratos contendo psilocibina (Hernandez-Leon, 2024). Dessa forma, é possível que as doses utilizadas no presente estudo sejam não sejam suficientes para produzir efeitos perceptíveis, assim como nos trabalhos supracitados que não observaram padrões ansiolíticos da psilocibina no LCE.

Por fim, foi realizada a avaliação do número de *head dips* no teste da placa perfurada, que investiga o comportamento exploratório e indicativo de ansiedade em camundongos (Casarrubea *et al.*, 2023). Nosso resultado do presente estudo mostrou que o LPS promoveu um

comportamento semelhante à ansiedade ao reduzir significativamente o número de *head dips*, enquanto o tratamento com a menor dose do extrato (LPS+PSI 40) conseguiu reverter esse comportamento. A capacidade do LPS em promover esse efeito ansiogênico no teste da placa perfurada já é bem relatada na literatura (Matsumoto *et al.*, 2021; Ushio *et al.*, 2022). A atividade ansiolítica do extrato de *P. cubensis* também é condizente com os achados em estudos prévios avaliando diferentes parâmetros (Hernandez-Leon *et al.*, 2024).

Em sequência aos testes comportamentais, foram isoladas as áreas do hipocampo e do córtex pré-frontal dos animais, para que fossem realizadas análises neuroquímicas. Analisando os níveis de TNF, nossos resultados mostram que a exposição ao LPS conseguiu aumentar a concentração dessa citocina no cérebro dos camundongos, especialmente no córtex, onde esse aumento foi significativo. Esses achados estão de acordo com os relatos da literatura que mostram aumento de TNF e outras citocinas nas áreas cerebrais estudadas em modelos animais expostos ao LPS (Ganesan *et al.*, 2019; Rezaei *et al.*, 2024; Yin *et al.*, 2023). Os tratamentos com o extrato não foram capazes de reduzir significativamente os níveis de TNF nas áreas cerebrais analisadas. Todavia, esses resultados podem ser interpretados à luz de trabalhos como o de DiRenzo e colaboradores (2024), que observaram que o tratamento com psilocibina em ensaio clínico não promoveu mudanças nos níveis de citocinas em pacientes com transtornos de humor e por uso de substâncias.

Já nos níveis de IL-6, o modelo de neuroinflamação do LPS não foi capaz de promover um aumento da concentração da citocina, porém foi observado um expressivo aumento da concentração de IL-6 no córtex pré-frontal dos animais na presença do tratamento com a maior dose do extrato. De forma similar como foi observado em alguns testes comportamentais, a maior dose do extrato promoveu um efeito antagônico ao esperado também nos testes neuroquímicos. Em trabalho de 2022, Bové e colaboradores observaram que os níveis de diversas citocinas pró-inflamatórias, como TNF e IL-1 $\beta$ , se apresentavam significativamente aumentados em análises de plasma sanguíneo de ratos 24 horas após a administração de uma dose única de psilocibina (20 mg/kg, i.p.), e as concentrações estavam mais elevadas ainda depois de sete dias (Bové *et al.*, 2022).

Esses achados reforçam a ideia de que os psicodélicos clássicos modulam o sistema imune não apenas de forma anti-inflamatória, como frequentemente sugerida na literatura recente, mas também por meio de uma ativação inicial da resposta inflamatória inata, possivelmente mediada por sua ação em receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> expressos em células imunes periféricas (Flanagan & Nichols, 2022). A amplificação de mediadores como

IL-1 $\beta$  e TNF — ambos fundamentais na sinalização neuroimune relacionada à depressão (Myung *et al.*, 2016) — sugere que a psilocibina pode deflagrar uma reconfiguração imune que antecede seus efeitos neuroplásticos e comportamentais, ao invés de atuar exclusivamente pelo eixo anti-inflamatório.

Os achados do presente trabalho mostram que a atividade neuroprotetora e antiinflamatória do extrato de *P. cubensis* se mostrou ambígua, tanto em testes comportamentais, como na avaliação neuroquímica dos níveis de citocinas. Os efeitos dos psicodélicos clássicos e de extratos contendo psilocibina sobre a neuroinflamação parecem depender fortemente de variáveis experimentais como dose, via de administração, tempo de coleta das amostras, protocolo (pré ou pós-indução inflamatória) e até mesmo da espécie ou linhagem animal utilizada. Estudos recentes mostram que a psilocibina pode induzir tanto um aumento transitório de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , quanto promover efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores em contextos distintos, sugerindo que sua ação imunológica pode seguir um padrão bifásico ou de reequilíbrio adaptativo do sistema imune. Diante dessa heterogeneidade de achados, torna-se evidente a necessidade de mais ensaios padronizados e comparativos que investiguem sistematicamente essas variáveis, a fim de esclarecer com maior precisão como esses compostos modulam a neuroinflamação e em quais condições tal modulação se traduz em benefício terapêutico.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo é o primeiro a investigar o efeito antidepressivo e ansiolítico de um extrato de *Psilocybe cubensis* em um modelo animal de depressão induzido por LPS. Essa elucidação é primordial para a compreensão dos mecanismos relacionados às moléculas de interesse presentes no fungo, assim como para o avanço das pesquisas clínicas que utilizam essas moléculas.

Nossos resultados evidenciaram que foi possível obter um extrato metanólico de *Psilocybe cubensis*, com perfil fitoquímico condizente com o relatado na literatura, que foi capaz de induzir algumas respostas comportamentais relevantes. Além disso, a exposição ao LPS foi eficaz em induzir comportamentos semelhantes à depressão e à ansiedade nos animais na maioria dos testes, enquanto o extrato de *P. cubensis* utilizado foi parcialmente capaz de reverter os efeitos associados à essa exposição, em especial nos testes comportamentais preditivos de ansiedade. Ademais, os testes neuroquímicos mostraram a possibilidade do extrato gerar uma resposta imune adaptativa complexa no contexto da neuroinflamação.

Esses resultados fornecem valiosos insights sobre a utilização de uma formulação natural de origem fúngica como aliada no tratamento de transtornos psiquiátricos, ressaltando o valor existente na praticidade da obtenção desse composto, além dos potenciais benefícios associados ao efeito *entourage* do extrato e a possibilidade da investigação química e aplicação terapêutica de um produto natural.

Contudo, é importante ressaltar que o trabalho apresentou algumas limitações, entre elas:

- O baixo teor de alcaloides de interesse no extrato, que pode ter sido responsável pela ineficiência em reverter alguns padrões depressivos e ansiolíticos;
- A utilização apenas de um extrato de *P. cubensis* e a não inclusão de um grupo tratado com psilocibina ou psilocina isolada;
- A utilização apenas de camundongos machos, que impossibilitou uma análise específica do protocolo com base no sexo, levando em consideração a variabilidade hormonal e outros aspectos funcionais;
- A falta de avaliação imunohistoquímica para avaliar a expressão de marcadores astrocitários e microgliais, como GFAP e IBA-1;
- Ausência da investigação de neuroplasticidade através da medição de BDNF;

- Ensaios *in vitro* - como análise do potencial transmembrânico e citotoxicidade - e *in silico*, como o docking molecular.

Todos esses pontos devem ser estudados posteriormente visando um maior esclarecimento acerca dos mecanismos referentes ao *Psilocybe cubensis* e seus alcaloides farmacologicamente ativos, gerando assim informações cruciais para o seu desenvolvimento como um potencial agente terapêutico para a depressão, a ansiedade e outras condições relacionadas à neuroinflamação.

## REFERÊNCIAS

- ADLIN, B. Study finds natural psychedelic mushrooms produce enhanced effects compared to synthesized psilocybin, suggesting entourage effect. **Marijuana Moment**, 2024. Disponível em: <https://www.marijuanamoment.net/study-finds-natural-psychedelic-mushrooms-produce-enhanced-effects-compared-to-synthesized-psilocybin-suggesting-entourage-effect/>. Acesso em: 17 dez. 2025.
- ALEXANDER, C.; RIETSCHER, E. T. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. **J. Endotoxin Research**, v. 7, p. 167–202, 2001.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5. ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. Clinical practice guideline for the treatment of PTSD in adults. **American Psychologist**, v. 74, n. 7, p. 596–607, 2019.
- BAI, S. *et al.* Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 91, n. 1, p. 21–32, 2019.
- BANDEIRA, S. M. A. **Efeitos do baricitinibe sobre a neuroinflamação induzida por lipopolissacarídeo: estudo in vitro em células PC 12 e astrócitos e in vivo em camundongos C57BL/6 fêmeas**. 2025. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2025.
- BAO, A. M.; SWAAB, D. F. The human hypothalamus in mood disorders: the HPA axis in the center. **IBRO Reports**, v. 6, p. 45–53, 2018.
- BARNETT, S. A. **O rato: um estudo no comportamento**. Chicago: Univ. Chicago Press, 1975.
- BECK, A. *et al.* Screening for depression: systematic reviews to inform Canadian guidelines. **Systematic Reviews**, v. 11, 176, 2022.
- BLEI, F. *et al.* Simultaneous production of psilocybin and a cocktail of  $\beta$ -carboline monoamine oxidase inhibitors in “magic” mushrooms. **Chemistry – A European Journal**, v. 26, n. 3, p. 729-734, 2020.
- BOLDRINI, M. *et al.* Resilience is associated with larger dentate gyrus, while suicide decedents with major depressive disorder have fewer granule neurons. **Biological Psychiatry**, v. 85, n. 10, p. 850-862, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SVS/MS nº 344**, de 12 de maio de 1998. Brasília, 1998.
- BRASIL. Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. **Resolução Normativa nº 69**, de 30 de outubro de 2024. Guia brasileiro para o cuidado e a utilização de animais em atividades de ensino ou de pesquisa científica. Diário Oficial da União, Brasília, 2024.

Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/composicao/conselhos/concea/imagens/carrossel-rn-69-1.png/view>. Acesso em: 18 dez. 2025.

BUSCH, A. K.; JOHNSON, W. C. L.S.D. 25 as an aid in psychotherapy. **Diseases of the Nervous System**, v. 11, p. 241–243, 1950.

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. **PNAS**, v. 109, n. 6, p. 2138–2143, 2012a.

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional MRI study with psilocybin. **British Journal of Psychiatry**, v. 200, n. 3, p. 238–244, 2012b.

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, 2016a.

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 15, p. 1402–1411, 2021.

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 18, p. 1637–1648, 2022.

CARHART-HARRIS, R. L.; GOODWIN, G. M. The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, p. 2105–2113. 2017.

CASARRUBEA, M. *et al.* The hole-board apparatus in the study of anxiety. **Physiology & Behavior**, v. 271, p. 1143–1146, 2023.

CIPRIANI, A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs. **The Lancet**, v. 391, n. 10128, p. 1357–1366, 2018.

COWEN, P. J.; BROWNING, M. What has serotonin to do with depression? **World Psychiatry**, v. 14, n. 2, p. 158–160, 2015.

CUIJPERS, P. *et al.* Psychotherapies for depression: a network meta-analysis. **World Psychiatry**, v. 20, n. 2, p. 283–293, 2021.

DAI, Y.; OUYANG, N. Excessive screen time is associated with mental health problems and ADHD in us children and adolescents: physical activity and sleep as parallel mediators. **Preprint**, 2025.

DAILY, E. J. *et al.* Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 79, n. 6, 2018.

DALY, E. J. *et al.* Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 2, p. 139-148, 2018.

DAVIS, A. K. *et al.* Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 5, p. 481–489, 2021.

DE GREGORIO, D. *et al.* Hallucinogens in mental health: preclinical and clinical studies on LSD, psilocybin, MDMA, and ketamine. **Journal of Neuroscience**, v. 41, n. 5, p. 891–900, 2021.

DE LA FUENTE REVENGA, M. *et al.* Prolonged epigenomic and synaptic plasticity alterations following single exposure to a psychedelic in mice. **Cell Reports**, v. 37, n. 3, 2021.

DELGADO, P. L. *et al.* Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. **Arch Gen Psychiatry**, v. 47, n. 5, p. 411–418, 1990.

DEMMLER, R. *et al.* S-adenosyl-l-methionine salvage impacts psilocybin formation in "magic" mushrooms. **Chembiochem**, v. 21, n. 9, p. 1364-1371, 2020.

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

DHANASEKARAN, D. *et al.* Taxonomic identification and bioactive compounds characterization of *Psilocybe cubensis* DPT1 to probe its antibacterial and mosquito larvicidal competency. **Microbial Pathogenesis**, v. 143, p. 104-138, 2020.

DI LORENZO, F. *et al.* A journey from structure to function of bacterial lipopolysaccharides. **Chemical Reviews**, v. 122, n. 20, p. 15767–15821, 2022.

DINIS-OLIVEIRA, R. J. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. **Drug Metabolism Reviews**, v. 49, p. 119–129, 2017.

DIRENZO, D. *et al.* Impact of psilocybin on peripheral cytokine production. *psychedelic med. New Rochelle*, v. 2, n. 2, p. 109-115, 2024.

DÖRNER, S. *et al.* Genetic survey of *Psilocybe* natural products. **ChemBioChem**, v. 23, n. 14, 2022.

ENACHE, D.; PARIANTE, C. M.; MONDELLI, V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 81, p. 24-40, 2019.

EVANS-LACKO, S. *et al.* Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. **Psychological Medicine**, v. 48, n. 9, p. 1560-1571, 2018.

FAGAN, H. A.; BALDWIN, D. S. Pharmacological treatment of generalised anxiety disorder: current practice and future directions. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 23, n. 6, p. 535-548, 2023.

FALCHI-CARVALHO, D. *et al.* Rapid and sustained antidepressant effects of vaporized N,N-dimethyltryptamine: a phase 2a clinical trial in treatment-resistant depression. **Nature Medicine**, 2025.

FARINHA-FERREIRA, M. *et al.* Concurrent stress modulates the acute and post-acute effects of psilocybin in a sex-dependent manner. **Neuropharmacology**, v. 266, 2025.

FILHO, P. W. L. L. *et al.* Peritoneal endometriosis induces time-related depressive- and anxiety-like alterations in female rats: involvement of hippocampal pro-oxidative and BDNF alterations. **Metabolic Brain Disease**, v. 34, n. 3, p. 909-925, 2019.

FLANAGAN, T. W.; NICHOLS, C. D. Psychedelics as anti-inflammatory agents. **International Review of Psychiatry**, v. 30, n. 4, p. 363–375, 2018.

FURUKAWA, T. A. *et al.* Cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy, antidepressants, or their combination. **The Lancet Psychiatry**, v. 8, n. 4, p. 330–340, 2021.

GANESAN, K. *et al.* Hippocampal neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes sex-specific disruptions in action selection, food approach memories, and neuronal activation. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 124, p. 9-27, 2025.

GARBERR, M. *et al.* **Journal of Neuroscience**, v. 39, n. 18, p. 3575–3587, 2019.

GASSER, P.; KIRCHNER, K.; PASSIE, T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 4, p. 357–365, 2020.

GOODWIN, G. M. *et al.* Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 18, p. 1637–1648, 2022.

GOODWIN, G. M. *et al.* Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: A randomised double-blind placebo-controlled phase 2 trial. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 18, p. 1637–1648, 2022.

GRIFFITHS, R. R. *et al.* Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1181–1197, 2016.

GRINSPOON, L.; BAKALAR, J. B. **Psychedelic drugs reconsidered**. New York: Basic Books, 1979.

GREENBERG, P. *et al.* The economic burden of major depressive disorder. **Advances in Therapy**, v. 40, n. 10, p. 4460–4479, 2023.

GROB, C. S. *et al.* Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, p. 71–78, 2011.

GUKASYAN, N. *et al.* Meta-analysis of psilocybin-assisted therapy in depression: clinical efficacy and durability. **Journal of Affective Disorders**, v. 349, p. 14–23, 2024.

GUKASYAN, N. *et al.* Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. **Journal of Psychopharmacology**, v. 36, n. 2, p. 151–158, 2022.

HALAMA, M. *et al.* Pholiotina cyanopus, a rare fungus producing psychoactive tryptamines. **Open Life Sciences**, v. 10, n. 1, 2014.

HALBERSTADT, A. L. *et al.* Delayed anxiolytic-like effects of psilocybin in male mice are supported by acute changes in brain serotonin receptor expression and neuroplasticity-related genes. **Neuropharmacology**, v. 236, 2023.

HARARI, R. *et al.* Psilocybin induces acute anxiety and changes in amygdalar phosphopeptides independently from the 5-HT<sub>2A</sub> receptor. **iScience**, v. 27, n. 5, 2024.

HASLER, F. *et al.* Pharmacokinetics and subjective effects of psilocybin in healthy volunteers. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 64, n. 3, p. 241–252, 1997.

HASLER, F. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psilocybin in healthy humans. **Psychopharmacology**, v. 130, n. 3, p. 209–211, 1997.

HERNANDEZ-LEON, A. *et al.* Antidepressant - and anxiolytic - like activities and acute toxicity evaluation of the Psilocybe cubensis mushroom in experimental models in mice. **Journal of Ethnopharmacol**, v. 320, 2024.

HIBICKE, M. *et al.* Psychedelics, but not ketamine, produce persistent antidepressant-like effects in a rodent experimental system for the study of depression. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 6, p. 864–871, 2020.

HOLZE, F. *et al.* Pharmacokinetics and subjective effects of a novel oral solution of psilocybin in healthy participants. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, p. 1180–1188, 2022.

HORSLEY, R. R. *et al.* Psilocin and ketamine microdosing: effects of subchronic intermittent microdoses in the elevated plus-maze in male Wistar rats. **Behavioural Pharmacology**, v. 29, n. 6, p. 530–536, 2018.

IJJIMA, M. *et al.* Pharmacological characterization of repeated corticosterone injection-induced depression model in rats. **Brain Research**, v. 1359, p. 75–80, 2010.

INSTITUTE OF HEALTH METRICS AND EVALUATION. **Global Health Data Exchange (GHDx)**. IHME, 2023. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. Acesso em: 17 dez. 2025.

JASTER, A. M.; GONZÁLEZ-MAESO, J. Mechanisms and molecular targets surrounding the potential therapeutic effects of psychedelics. **Molecular Psychiatry**, v. 28, n. 9, p. 3595–3612, 2023.

JEFESSEN, O. H. *et al.* Transcriptional signatures of psilocybin in the mouse prefrontal cortex. **European Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 336–345, 2019.

JEROME, L. *et al.* Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for PTSD. **Psychopharmacology**, v. 237, n. 8, p. 2485–2497, 2020.

JOHNSON, M. W.; RICHARDS, W. A.; GRIFFITHS, R. R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. **Journal of Psychopharmacology**, v. 22, n. 6, p. 603–620, 2011.

JONES, G. M. *et al.* Behavioral and neurochemical effects of low dose repeated administration of the psychedelic compound psilocybin in mice. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 28, n. 4, p. 527–536, 2020.

KAMAL, S. *et al.* Role of psychedelics in treatment-resistant depression. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 46, n. 2, p. 291–305, 2023.

KAWAI, T.; AKIRA, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. **Nature Immunology**, v. 11, n. 5, p. 373–384, 2010.

KELLER, J. *et al.* HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. **Molecular Psychiatry**, v. 22, p. 527–536, 2017.

KNORR, U. *et al.* Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 9, p. 1275–1286, 2010.

KÖHLER-FORSBERG, O. *et al.* Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. **Acta Psychiatrica Scand**, v. 139, n. 5, p. 404–419, 2019.

KOLACZYNSKA, K. E.; SCHUBERT, K.; WUNSCH, B. Sensitive determination of psilocybin, psilocin and their glucuronidated metabolites in human plasma using UHPLC-MS/MS for clinical research on psilocybin-assisted therapy. **Journal of Chromatography B**, v. 1175, 2021.

KRAEHENMANN, R. *et al.* Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. **Biological Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. 572–581, 2016.

KRAUS, C. *et al.* Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 77, p. 317–326, 2017.

KYSILKA, R.; KOZA, T. Analysis and isolation of indole alkaloids of fungi by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 593, p. 201-208, 1992.

LATALIZA, A. A. B. *et al.* Antidepressant-like effect of rosmarinic acid during LPS-induced neuroinflammatory model: the potential role of cannabinoid receptors/PPAR- $\gamma$  signaling pathway. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 12, p. 6974-6989, 2021.

LEONARD, B. E.; MAES, M. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 35, n. 3, p. 664-675, 2012.

LEONARD, B. E. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? **Acta Neuropsychiatr**, v. 30, 2018.

LEVIS, B. *et al.* Accuracy of the PHQ-9 and PHQ-2 for major depression: meta-analysis. **JAMA**, v. 323, n. 22, p. 2290-2300, 2020.

LEWIS, V. *et al.* A non-hallucinogenic LSD analog with therapeutic potential for mood disorders. **Cell Reports**, v. 42, n. 3, 2023.

LIMA, M. A.; SOUZA, G. S.; RODRIGUES, M. A. Psilocybin and psilocin regulate microglial inflammatory responses and neurotrophic factor expression in vitro. **SSRN Electronic Journal**, 2021.

LI, N. *et al.* MTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. **Science**, v. 329, n. 5994, p. 959-964, 2010.

LI, X. *et al.* Hydrogen sulfide inhibits lipopolysaccharide-based neuroinflammation-induced astrocyte polarization after cerebral ischemia/reperfusion injury. **European Journal of Pharmacology**, v. 949, 2023.

LI, Y. *et al.* The role of brain derived neurotrophic factor in central nervous system. **Frontiers in Aging Neuroscience**, 2022b.

LINDEQUIST, U. *et al.* Medicinal mushrooms as multicomponent mixtures: new perspectives on the entourage effect. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. 2, 2024.

LOPES, I. S. *et al.* Riparin II ameliorates corticosterone-induced depressivelike behavior in mice: role of antioxidant and neurotrophic mechanisms. **Neurochemistry International**, v. 120, p. 33-42, 2018.

LY, C. *et al.* Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. **Cell Reports**, v. 23, n. 11, p. 3170-3182, 2018.

MAENG, S. *et al.* Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. **Biological Psychiatry**, v. 63, n. 4, p. 349-352, 2008.

MAHMOUDI, E. *et al.* Alteration of depressive-like behaviors by *Psilocybe cubensis* alkaloid extract in mice: the role of glutamate pathway. **Research Journal of Pharmacognosy**, v. 5, n. 2, p. 17-24, 2018.

MAHMOUDI, E. *et al.* Evaluation of antidepressant-like and anxiolytic-like activities of the aqueous extract of *Psilocybe cubensis* in mice. **Research Journal of Pharmacology**, v. 5, n. 2, p. 17-24, 2018.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, 2018.

MALLMANN, A. S. V. *et al.* Is Riparin III a promising drug in the treatment for depression? **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 162, 2021.

MANEVSKI, N. *et al.* Metabolism of psilocin via UDP-glucuronosyltransferase: UGT1A9 and UGT1A10 as primary enzymes involved. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 38, n. 4, p. 602-610, 2010.

MATSUMOTO, D. *et al.* Bumetanide prevents diazepam-modified anxiety-like behavior in lipopolysaccharide-treated mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 904, p. 174-195, 2021.

MELLO, B. S. F. *et al.* Doxycycline at subantimicrobial dose combined with escitalopram reverses depressive-like behavior and neuroinflammatory hippocampal alterations in the lipopolysaccharide model of depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 292, p. 733-745, 2021.

MEKIRI, M. *et al.* Chronic corticosterone administration effects on behavioral emotionality in female C57BL6 mice. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 25, n. 2, p. 94-104, 2017.

MESHKAT, S. *et al.* Pharmacokinetics of psilocybin: a systematic review. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 411, 2025.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, p. 22-34, 2016.

MINNESOTA COMMUNITY MEASUREMENT. **Minnesota health care disparities by race and ethnicity**. 2022.

MITCHELL, J. M. *et al.* MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. **Nature Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1025-1033, 2021.

MITHOEFER, M. C. *et al.* MDMA-assisted psychotherapy in treatment-resistant PTSD: a randomized controlled pilot study. **J. Psychopharmacology**, v. 25, n. 4, p. 439-452, 2011.

MITHOEFER, M. C. *et al.* MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 9, p. 2735-2745, 2019.

- MOITRA, M. *et al.* Suicide risk associated with mental disorders: meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, v. 137, p. 242–249, 2021.
- MOLENDIJK, M. L. *et al.* Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). **Molecular Psychiatry**, v. 19, n. 7, p. 791-800, 2014.
- MUTHUKUMARASWAMY, S. D. *et al.* Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 38, p. 15171-15183, 2013.
- MUTTONI, S. *et al.* Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 258, p. 11–24, 2019.
- NEGERI, Z. F. *et al.* Individual participant data meta-analysis of PHQ-9. **BMJ**, v. 375, n. 2183, 2021.
- NIKOLIN, S. *et al.* Ketamine for the treatment of major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **eClinicalMedicine**, v. 62, 2023.
- NUTT, D. J.; CARHART-HARRIS, R. L. The current status of psychedelics in psychiatry. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 2, p. 121–122, 2021.
- OT'ALORA, G. M. *et al.* MDMA-assisted psychotherapy for treatment of chronic PTSD: a randomized phase 2 controlled trial. **J. Psychopharmacology**, v. 32, n. 12, p. 1295–1307, 2018.
- PALHANO-FONTES, F. *et al.* Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. **Psychological Medicine**, v. 49, n. 4, p. 655–663, 2019.
- PALHANO-FONTES, F. *et al.* Ayahuasca for the treatment of depression. **Current Topics in Behavioral Neuroscience**, v. 56, p. 113-124, 2022.
- PARIANTE, C. M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. **European Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 6, p. 554–559, 2017.
- PASSIE, T. *et al.* The pharmacology of psilocybin. **Addiction Biology**, v. 7, n. 4, p. 357–364, 2002.
- PATEL, D. S. *et al.* *Escherichia coli* O176 LPS structure and dynamics: a NMR spectroscopy and MD simulation study. **Current Research in Structural Biology**, v. 2, p. 79–88, 2020.
- POPOVA, V. *et al.* Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. **American Journal of Psychiatry**, v. 176, n. 6, p. 428–438, 2019.

- PRELLER, K. H. *et al.* Effective connectivity changes in LSD-induced altered states of consciousness in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 7, p. 2743–2748, 2019.
- RAWDIN, B. J. *et al.* Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 31, p. 143-152, 2013.
- RAISON, C. L. *et al.* Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 330, n. 9, p. 843-853, 2023.
- REIFF, C. M. *et al.* Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 5, p. 391-410, 2020.
- REZAEI, S. *et al.* LPS-induced inflammation reduces GABAergic interneuron markers and brain-derived neurotrophic factor in mouse prefrontal cortex and hippocampus. **Brain, Behavior, and Immunity - Health**, v. 38, 2024.
- RIETSCHER, E. T. *et al.* Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. **The FASEB Journal**, v. 8, n. 2, p. 217-225, 1994.
- RISCA, H. I. **Preclinical behavioral assessment of chronic, intermittent low-dose psilocybin in rodent models of depression and anxiety**. 2021. Tese (Doutorado) – Western Michigan University, Kalamazoo, 2021.
- ROSS, S. *et al.* Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 12, p. 1165–1180, 2016.
- SABEDRA SOUSA, F. S. *et al.* Lipopolysaccharide-induced depressive-like, anxiogenic-like and hyperalgesic behavior is attenuated by acute administration of  $\alpha$ -(phenylselanyl) acetophenone in mice. **Neuropharmacology**, v. 146, p. 128–137, 2019.
- SĂLCUDEAN, A. *et al.* Neuroinflammation - a crucial factor in the pathophysiology of depression - a comprehensive review. **Biomolecules**, v. 15, n. 4, 2025.
- SALES, I. S. L. **Riparina I e Riparina II reduzem a neuroinflamação e as alterações gliais em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse crônico imprevisível**. 2023. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2023.
- SAMPEDRO, F. *et al.* Assessing the psychedelic "after-glow" in ayahuasca users: post-acute neurometabolic and functional connectivity changes. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 261, 2017.
- SCHÄFER, E. *et al.* A “Magic Mushroom” multi-product sesquiterpene synthase: chemical diversity beyond psilocybin. **ChemBioChem**, v. 24, n. 21, p. 1-6, 2023.
- SEGAL, D. *et al.* Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder. **Biological Psychiatry**, v. 9, p. 147–159, 1974.

SETIAWAN, E. et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 3, p. 268-275, 2015.

SHAHAR, O. *et al.* Effect of chemically synthesized psilocybin and psychedelic mushroom extract on molecular and metabolic profiles in mouse brain. **Molecular Psychology**, v. 29, n. 7, p. 2059-2073, 2024.

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, 2021.

SILVA, D. M. A. *et al.* Cyclooxygenase-2 inhibitors alleviated depressive and anxious-like behaviors in mice exposed to lipopolysaccharide: involvement of oxidative stress and neuroinflammation. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 240, 2024.

SILVA, D. M. A. **Atividade do celecoxibe em modelo de neuroinflamação: avaliação de parâmetros comportamentais, inflamatórios, oxidativos e repercussões em astrócitos e células PC12.** 2025. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2025.

SIMON, G. E.; MOISE, N.; MOHR, D. C. Management of Depression in Adults: A Review. **JAMA**, v. 332, n. 2, p. 141–152, 2024.

SMALL PHARMA. Phase I results of intravenous DMT in major depression. **Company Clinical Report**, 2022.

SMITH, K. W. *et al.* MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, n. 4, p. 463–471, 2022.

SOUSA, C. N. S. **Envolvimento de vias oxidativas, inflamatórias e neurotróficas no efeito antidepressivo do carvedilol em modelo de depressão induzido por estresse crônico imprevisível.** 2019. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.

STAHL, J. *et al.* Elucidation of the O-antigen structure of Escherichia coli O63. **Glycobiology**, v. 29, n. 2, p. 179-187, 2019.

STETLER, C.; MILLER, G. E. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. **Psychosomatic Medicine**, v. 73, n. 2, p. 114-126, 2011.

STEVENS, J. **Storming heaven: LSD and the American Dream.** London: Paladin, 1987.

SUN, J. *et al.* CRHR1 antagonist alleviates LPS-induced depression-like behaviour in mice. **BMC Psychiatry**, v. 23, p. 17, 2023.

THAKUR, N. **Investigating the effects of psilocybin on models of anxiety, recognition memory, and depression-like behavior and the role of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor in mediating**

**psilocybin's impact on behavioral despair.** 2022. Dissertação (Mestrado) - Virginia Commonwealth University, Richmond, 2022.

THOMANN, L. *et al.* Pharmacokinetics and metabolism of psilocin and psilocin-O-glucuronide in humans following oral administration of psilocybin. **Neuropharmacology**, v. 245, 2024.

TIMMERMANN, C. *et al.* DMT alters cortical travelling waves and human brain dynamics. **Nature Communications**, v. 10, 2019.

TOMAZ, V. S. *et al.* Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro- and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 268, p. 188–200, 2020.

TROUBAT, R. *et al.* Neuroinflammation and depression: a review. **European Journal of Neuroscience**, v. 53, p. 151-171, 2021.

TUCK, J. R. *et al.* Molecular design of a therapeutic LSD analogue with reduced hallucinogenic potential. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 122, n. 16, 2025.

USHIO, S. *et al.* Anxiolytic-like effects of hochuekkito in lipopolysaccharide-treated mice involve interleukin-6 inhibition. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 2022.

VALE, L. C. **Efeito gastroprotetor da Riparina III em camundongos submetidos ao modelo agudo de lesão gástrica induzida por etanol e possíveis mecanismos envolvidos.** 2020. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

VIEIRA, C. F. X. **Efeitos comportamentais, metabólicos e circuitos neuronais do agonista de GLP-1 liraglutida, em modelo de depressão induzida por estresse crônico imprevisível.** 2022. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2022.

VILLAS-BOAS, S. B. *et al.* Depression trends during the COVID-19 pandemic. **PLoS One**, v. 18, n. 5, 2023.

VITAL STRATEGIES BRASIL *et al.* Inquérito telefônico de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis em tempos de pandemia. In: VITAL STRATEGIES BRASIL *et al.* **Covitel 2: relatório final.** São Paulo: Vital Strategies Umane, 2023.

VON ROTZ, R. *et al.* Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. **eClinicalMedicine**, v. 56, 2022.

WALF, A. A.; FRYE, C. A. O uso do labirinto em cruz elevado como um ensaio do comportamento relacionado à ansiedade em roedores. **Nature Protocols**, v. 2, n. 2, p. 322-328, 2007.

- WANG, C. K. *et al.* A scoping review of the effects of mushroom and fungus extracts in rodent models of depression and tests of antidepressant activity. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 2024.
- WHITE, C. M. How MDMA's pharmacology and pharmacokinetics drive desired effects and harms. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 54, n. 3, p. 245–252, 2014.
- WILLNER, P. *et al.* The neurobiology of depression and antidepressant action. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 10, p. 2331–2371, 2013.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. World mental health report: transforming mental health for all. **WHO Press**, 2022.
- WURST, M. *et al.* Rapid determination of eight bioactive alkaloids in *Portulaca oleracea* L. by the optimal microwave extraction combined with positive–negative conversion multiple reaction monitor (+/–MRM) technology. **Talanta**, v. 120, p. 167–172, 2014.
- YIN, R. *et al.* Lipopolysaccharide-induced depression-like model in mice: meta-analysis and systematic evaluation. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 2023.
- ZENG, W. *et al.* Natural antioxidant formula ameliorates lipopolysaccharide-induced impairment of hippocampal neurogenesis and contextual fear memory through suppression of neuroinflammation in rats. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 131, 2023.
- ZHANG, B. *et al.* Antidepressant-like effect and mechanism of action of honokiol on the mouse lipopolysaccharide (LPS) depression model. **Molecules**, v. 24, p. 20–35, 2019.
- ZHANG, J. *et al.* Fluoxetine shows neuroprotective effects against LPS-induced neuroinflammation via the Notch signaling pathway. **International Immunopharmacology**, v. 113, 2022.
- ZHANG, Z. *et al.* Depressive symptoms and all-cause mortality among US adults. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 10, 2023.
- ZHENG, X. *et al.* Ferulic acid improves depressive-like behavior in prenatally-stressed offspring rats via anti-inflammatory activity and HPA axis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, 2019.

## **ANEXOS**

## ANEXO A – Parecer emitido pelo CEUA/UFC



UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ

Universidade Federal do Ceará  
Comissão de Ética no  
Uso de Animais

## CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ANTIDEPRESSIVOS E ANSIOLÍTICOS in vivo DA PSILOCIBINA EM CAMUNDONGOS C57BL/6 SUBMETIDOS AO MODELO DE NEUROINFLAMAÇÃO INDUZIDO POR LIPOPOLISSACARÍDEO (LPS) DE *Escherichia coli*", protocolada sob o CEUA nº 1634090823 (10 002558), sob a responsabilidade de **Francisca Cléa Florenço de Sousa** e equipe: *Guilherme Paiva de Araújo Peixoto; Larice de Carvalho Vale; Daniel Moreira Alves da Silva; Iardja Stéfane Lopes Sales; Paola Emanuella Carvalho de Oliveira; Letícia Rizza de Freitas Magalhães; Guendalina Giulia Corsi; Sheila Mara Aires Bandeira; Ketsya Oliveira dos Santos Albuquerque* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Ceará (CEUA-UFC) na reunião de 26/10/2023.

We certify that the proposal "EVALUATION OF THE IN VIVO ANTIDEPRESSANT AND ANXIOLYTIC EFFECTS OF PSILOCYBIN IN C57BL/6 MICE SUBMITTED TO THE NEUROINFLAMATION MODEL INDUCED BY LIPOPOLYSACCHARIDE (LPS) FROM *Escherichia coli*", utilizing 250 isogenics mice (250 males), protocol number CEUA 1634090823 (10 002558), under the responsibility of **Francisca Cléa Florenço de Sousa** and team: *Guilherme Paiva de Araújo Peixoto; Larice de Carvalho Vale; Daniel Moreira Alves da Silva; Iardja Stéfane Lopes Sales; Paola Emanuella Carvalho de Oliveira; Letícia Rizza de Freitas Magalhães; Guendalina Giulia Corsi; Sheila Mara Aires Bandeira; Ketsya Oliveira dos Santos Albuquerque* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Ceará (CEUA-UFC) in the meeting of 10/26/2023.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 09/2023 a 12/2025 Área: Departamento de Fisiologia E Farmacologia

Origem: Biotério Prof. Eduardo Torres (setorial FAMED)

Espécie: Camundongos isogênicos sexo: Machos

Idade: 42 a 48 dias Quantidade: 250

Linhagem: C57BL/6

Peso: 22 a 29 g


Fortaleza, 26 de outubro de 2023

Prof. Dra. Camila Ferreira Roncari  
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Karuza Maria Alves Pereira  
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal do Ceará



ANEXO B – Autorização especial simplificada para instituição de ensino e pesquisa



**CERTIDÃO**



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
Quinta Diretoria  
Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária  
Gerência de Produtos Controlados  
Coordenação de Controle e Comércio Internacional de Produtos Controlados

**AUTORIZAÇÃO ESPECIAL SIMPLIFICADA PARA INSTITUIÇÃO**  
**DE ENSINO E PESQUISA N. 018/2024**

Autorizo a Universidade Federal do Ceará - UFC (CNPJ: 07.272.636/0001-31) a adquirir as substâncias abaixo listadas para utilizá-las no projeto "AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ANTIDEPRESSIVOS E ANSIOLÍTICOS in vivo DA PSILOCIBINA EM CAMUNDONGOS C57BL/6 SUBMETIDOS AO MODELO DE NEUROINFLAMAÇÃO INDUZIDO POR LIPOPOLISSACARÍDEO (LPS) DE Escherichia coli".

SUBSTÂNCIA	QUANTIDADE
Paliciclina	13 unidades x 100 µl ml x 1ml
Oxalato de Escitalopram	1 caixa x 10 mg x 30 comprimidos

O controle e a guarda dos produtos acima ficarão sob a responsabilidade da farmacêutica Kelly Rose Tavares Neves, CPF n. 495.255.813-49, RG n. 2007418494-Q, CRF/CE n. 2453, SIAPE n. 1362101.

O responsável deverá encaminhar a esta Agência, anualmente, o Balanço de Substâncias Psicoativas e Outras sujeitas a Controle Especial – BSPO (anexo XI da Portaria SVS/MS n.º 344/96) relativo à movimentação dos referidos produtos.

Esta Autorização é válida por 2 (dois) anos.

Brasília – DF, 19 de Agosto de 2024.



Documento assinado eletronicamente por Moema Luisa Silva Macedo, Coordenador(a) de Controle e Comércio Internacional de Produtos Controlados, em 19/08/2024, às 16:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2018-2023/2023/Decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2018-2023/2023/Decreto/D10543.htm)