SAÚDE MENTAL
Edição XXIII
Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Cuidado na Sociedade Moderna

Capítulo 15

# Mimosa tenuiflora E OUTROS PSICODÉLICOS SEROTONINÉRGICOS NA ANSIEDADE E DEPRESSÃO

KEYLA LIANA BEZERRA MACHADO[1]
MAURÍCIO PIRES DE MOURA DO AMARAL[2]

[1]Discente – Farmacêutica; Doutoranda em Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal do Piauí.
[2]Docente – Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Piauí.

***Palavras-Chave:*** *Mimosa Tenuiflora; Psicodélicos; Serotonina.*

DOI 10.59290/978-65-6029-228-4.15

EDITORA PASTEUR

## INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade e depressão consistem nos problemas de saúde mental mais prevalentes no mundo e, quando não tratados, ocasionam em comprometimentos funcionais, como nas relações sociais e familiares. Estes transtornos estão entre as dez principais causas de doenças globalmente, com a depressão ocupando a segunda posição e a ansiedade a quinta em anos perdidos por incapacidade. Os transtornos de ansiedade incluem uma variedade de subtipos, como transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico, fobia social, fobias específicas, agorafobia e transtorno de ansiedade de separação, cada um caracterizado por manifestações particulares de medo excessivo, hiperexcitação e preocupação (KANDOLA *et al*., 2018).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mentais, DSM-5, os transtornos de ansiedade diferem do medo ou ansiedade normativos por serem excessivos ou persistirem além dos períodos apropriados ao desenvolvimento. A maioria dos transtornos de ansiedade apresenta maior prevalência em mulheres, com uma proporção de aproximadamente 2:1 em relação aos homens. Além disso, estes transtornos são comórbidos com outras condições mentais, em especial a depressão. Para o diagnóstico, é necessário que os sintomas não sejam atribuíveis a efeitos fisiológicos de substâncias, medicamentos ou outras condições médicas, nem sejam mais bem explicados por outros transtornos mentais (APA, 2013).

Além disso, o DSM-5 estabelece que, para o diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (TDM), o paciente deve possuir pelo menos cinco dos nove sintomas listados abaixo durante um período mínimo de duas semanas: redução parcial ou completa do prazer ou interesse nas atividades (anedonia), agitação ou lentificação psicomotora, aumento ou diminuição do apetite, insônia ou hipersonia, fadiga ou perda de energia, sentimentos de culpa excessiva ou inadequada, sensação de inutilidade, pensamentos suicidas e dificuldades de concentração ou tomada de decisões. Para o diagnóstico, é necessário que pelo menos um dos sintomas principais esteja presente, como anedonia ou humor deprimido. As manifestações de TDM variam entre os pacientes, de modo que duas pessoas com o mesmo diagnóstico podem ter apenas um sintoma em comum. Isso sugere o envolvimento de múltiplos sistemas neurológicos na expressão da doença (APA, 2013).

O tratamento da depressão e ansiedade consiste na utilização de antidepressivos, incluindo inibidores da monoaminoxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). Os ISRS, que bloqueiam a recaptação de serotonina ao atuarem nos receptores 5-HT, aumentam a serotonina disponível para a transmissão de sinais entre neurônios, influenciando o humor e comportamento. Estes fármacos, no entanto, podem causar efeitos adversos, como náusea, perda de peso, ansiedade e disfunção sexual, e cerca de um terço dos pacientes não responde ao tratamento. A síndrome serotoninérgica é uma possível complicação, resultando da interação de medicamentos que potencializam os efeitos da serotonina, e pode ser tratada com a suspensão do medicamento e medidas de suporte (VASWANI *et al.,* 2003; PIGA *et al.,* 2021).

Os psicodélicos, incluindo DMT, MDMA, e LSD, são capazes de atuar em receptores de serotonina e dopamina. Possuem baixa toxicidade, baixo risco de dependência, e efeitos colaterais menores que antidepressivos convencionais, além de produzirem efeitos terapêuticos duradouros após uma única dose. Entretan-

to, apresentam risco de abuso, se forem utilizados de forma recreativa (LOWE *et al*., 2022).

O Brasil possui grande potencial para a pesquisa de compostos extraídos de plantas nativas, em especial devido à vasta flora. No Nordeste, há uma tradição na utilização de plantas medicinais, embora poucas espécies tenham sido estudadas. A Caatinga, bioma que ocupa 11% do território brasileiro, é afetada pela escassez de água e pela falta de recursos e preservação, além da carência de pesquisas etnobotânicas. Em contraponto, a Caatinga abriga 619 espécies, de forma a representar um terço da riqueza biológica do bioma. Entre as espécies do gênero Mimosa, destaca-se a *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir, uma planta que possui relevância na indústria cosmética e contém compostos como flavonoides, alcaloides (como o DMT), saponinas e terpenoides, extraídos de diferentes partes da planta. Este gênero apresenta atividades farmacológicas diversas, incluindo efeitos antidepressivos, antimicrobianos e antissépticos (RODRIGUES, 2019).

O objetivo deste estudo consistiu em abordar o potencial terapêutico da *M. tenuiflora* e outros psicodélicos serotoninérgicos como alternativa no tratamento de transtornos de ansiedade e depressão.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de abril a dezembro de 2024, por meio de pesquisas em bases de dados reconhecidas na área da saúde, como PubMed, Medline e SciELO, com o objetivo de reunir e analisar informações relevantes sobre o tema abordado. Os critérios de inclusão foram definidos para garantir a qualidade e relevância dos estudos selecionados. Assim, foram incluídos artigos disponíveis nos idiomas português e inglês, publicados no período de 1967 a 2024, que abordavam diretamente as temáticas propostas para esta pesquisa e que estavam disponíveis na íntegra para consulta. Os critérios de exclusão envolveram a proscrição de artigos duplicados, assim como aqueles que não apresentavam relação direta com o escopo da pesquisa, a fim de assegurar que apenas estudos pertinentes fossem considerados.

Após a aplicação dos critérios de seleção, os artigos foram submetidos a um processo de leitura criteriosa para a coleta e extração de dados relevantes. Os resultados obtidos foram organizados e apresentados de forma descritiva, distribuídos em categorias temáticas distintas, Teorias monoaminérgicas; Medicamentos utilizados nos transtornos de ansiedade e depressão; Psicodélicos serotoninérgicos e seus efeitos na farmacoterapia dos transtornos de ansiedade e depressão; e *M. tenuiflora* e sua composição química.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cerca de 4,05% da população global possui um transtorno de ansiedade, equivalendo aproximadamente 301 milhões de pessoas. A quantidade de pessoas afetadas aumentou mais de 55% entre os anos de 1990 e 2019. Dados sobre transtornos de ansiedade indicam um aumento constante na prevalência e na incidência, com Portugal apresentando a maior prevalência (8.671 casos por 100.000), seguido pelo Brasil (7.993 casos). Ademais, a prevalência é mais alta em países de renda elevada. As mulheres têm 1,66 vezes mais probabilidade de desenvolver transtornos de ansiedade em comparação aos homens, com taxas de prevalência de 4.862 por 100.000 entre mulheres e 2.933 por 100.000 entre homens (JAVAID *et al*., 2023).

Globalmente, estima-se que 3,8% da população possua depressão, incluindo 5% dos adul-

tos (4% entre homens e 6% entre mulheres) e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos. A depressão se diferencia das variações normais de humor e dos sentimentos sobre o dia a dia, de modo a afetar diversos aspectos sociais, como as relações com familiares e amigos. Este transtorno decorre de uma interação complexa de fatores biológicos, psicológicos e sociais. Os tratamentos disponíveis incluem opções farmacológicas, como os ISRSs e terapias psicológicas (WHO, 2023).

Ansiedade e o medo versam em respostas normais a ameaças reais ou potenciais, mas podem se tornar frequentes, prolongadas e excessivas, de forma a prejudicar o funcionamento normal do organismo e resultando em ansiedade patológica. Os transtornos de ansiedade são os transtornos mais comuns, com uma prevalência de aproximadamente 14%, e são tratados com medicamentos e/ou terapia cognitivo-comportamental. A etiologia da ansiedade pode incluir estresse, condições físicas como diabetes, comorbidades como depressão, fatores genéticos e ambientais, como abuso de substâncias e infantil. Os transtornos de ansiedade são heterogêneos, uma vez que os papéis relativos destes fatores serão distintos. Alguns tipos de transtornos de ansiedade, como o transtorno do pânico, aparentemente possuem uma base genética mais consolidada do que os demais, no entanto, os genes reais não foram identificados. Não está completamente elucidado por qual motivo as mulheres apresentam taxas mais elevadas em relação aos homens na maioria dos transtornos de ansiedade, embora algumas teorias apontam um papel para os esteroides gonadais (ADWAS *et al.*, 2019).

O TAG e o TDM constituem doenças prevalentes e debilitantes que podem coexistir, sendo assim, os critérios atuais para diagnóstico destes transtornos são demonstrados na **Tabela 15.1.**

**Tabela 15.1** Critérios diagnósticos de acordo com o DSM-5 para Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e Transtorno Depressivo Maior (TDM)

| Transtorno de ansiedade generalizada | **Transtorno depressivo maior** |
|---|---|
| As características abaixo devem estar presentes para a realização do diagnóstico: | Pelo menos cinco dos sintomas abaixo devem estar presentes em quase todos os dias por um período de 2 semanas: |
| Excessiva ansiedade e preocupação com eventos que ocorreram na maioria dos dias por pelo menos 6 meses | Principais sintomas (≥1 necessário para o diagnóstico): |
| O paciente apresenta dificuldade em controlar a preocupação | Diminuição acentuada do interesse ou prazer em quase todas as atividades ou anedonia |
| A preocupação e ansiedade associam-se a pelo menos três dos seis sintomas abaixo (um sintoma apenas é necessário em crianças) | Sintomas adicionais: |
| Estar facilmente fadigado | Hipersonia ou insônia |
| Sensação de estar nervoso ou "nervoso" | Diminuição ou aumento do apetite ou perda de peso clinicamente significativa |
| Dificuldade de concentração | Perda de energia ou fadiga |
| Distúrbio do sono | Retardo psicomotor ou agitação |
| Tensão muscular | Diminuída capacidade de pensar ou concentrar-se, ou indecisão |
| A preocupação, a ansiedade ou os sintomas físicos que estão associados originam sofrimento significativo clinicamente ou comprometimento em áreas importantes do funcionamento | Ideação suicida ou pensamentos recorrentes de morte |
| A perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental | Os sintomas não são devidos a uma doença ou fator médico/orgânico |
| A perturbação não ocorre devido aos efeitos fisiológicos de uma condição médica ou de uma substância | Os sintomas causam clinicamente sofrimento significativo ou comprometimento no funcionamento |

**Fonte:** Adaptado de (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Em situações mais graves, o TAG pode ocasionar comprometimento ocupacional e social, sintomas incapacitantes, alto risco de suicídio e baixa resposta ao tratamento. Em pacientes com episódio depressivo maior, os sintomas de ansiedade coexistentes (ou "depressão ansiosa") pioram a depressão, reduzem a qualidade de vida, agravam o comprometimento funcional e aumentam o impacto econômico. Embora haja tratamentos eficazes para o TAG, muitos pacientes não respondem, não conseguem tolerá-los ou apresentam sintomas de abstinência ao interromper o tratamento. Existem tratamentos eficazes para a depressão ansiosa, porém, estes foram menos pesquisados (GOODWIN & STEIN, 2021).

### Teorias monoaminérgicas

Em 1960, foi proposta a hipótese da serotonina que desempenhou um avanço significativo na psiquiatria. Esta hipótese sugeriu que os transtornos de humor e ansiedade eram causados por déficits nos níveis de serotonina (5-HT) no cérebro, uma vez que os receptores serotoninérgicos estão localizados densamente nas áreas cerebrais responsáveis pela mediação desses transtornos, como o córtex pré-frontal. Com base nessa hipótese, os antidepressivos modernos são projetados para aumentar os níveis de serotonina e tratar os transtornos psiquiátricos. No cenário científico, é vastamente aceito que múltiplos fatores, incluindo combinações de ambiente, genética e outros sistemas biológicos (como os sistemas de noradrenalina [NA] e dopamina [DA]), também podem contribuir para esses transtornos (LOWE *et al.*, 2022).

Os primeiros estudos acerca da neuroquímica e neurobiologia da depressão foram iniciados a partir dos efeitos adversos de medicamentos usados para tratar outras doenças que alteravam a biodisponibilidade de catecolaminas. A depleção de monoaminas causada pelo anti-hipertensivo reserpina induziu sintomas depressivos em pacientes que não tinham histórico de transtorno depressivo antes da administração do fármaco. A partir disso, sugeriu-se que a depleção de monoaminas consistia na alteração responsável pelo desenvolvimento da depressão. Com achados como este, pesquisadores iniciaram a descrição da teoria catecolinérgica que, com a progressão de pesquisas, denominou-se teoria, ou hipótese, monoaminérgica. Esta hipótese motivou a etiologia da depressão como um déficit na neurotransmissão de monoaminas biológicas, como DA, NA e 5-HT, destacando o 5-HT, neurotransmissor que possui direta relação com a regulação do humor (COPPEN *et al.*, 1967).

A hipótese da monoamina sugeriu que os principais sintomas depressivos resultam de uma deficiência funcional dos neurotransmissores monoaminérgicos, enquanto a mania seria causada por um excesso funcional dessas monoaminas em sinapses cerebrais específicas. Pacientes tratados com iproniazida, um composto sintetizado inicialmente para tratar tuberculose, em oposição àqueles tratados com o anti-hipertensivo reserpina, exibiram euforia e comportamento hiperativo devido ao aumento das concentrações cerebrais de NA e 5-HT, pela inibição da enzima monoamina oxidase (MAO). A NA é responsável por controlar a vigilância, já a serotonina influencia a ansiedade e irritabilidade. O comportamento compulsivo parece ser regulado pela serotonina, embora compartilhe com a DA influência sobre sexo, agressão e apetite. A DA e a NA afetam o prazer e euforia, influenciando a motivação e energia. A depressão pode resultar de disfunções em áreas cerebrais como o hipocampo, córtex frontal e amígdala, sugerindo que diferentes fatores podem levar a uma disfunção nestas áreas, explicando a provável heterogeneidade da depressão (BRIGITTA, 2002).

Nesse sentido, a 5-HT, NA e DA são monoaminas que atuam como neurotransmissores no organismo. O Sistema Nervoso Central (SNC) dispõe de uma extensa quantidade de neurônios monoaminérgicos, que regulam várias funções cerebrais. Os sistemas de monoaminas estão relacionados a aspectos comportamentais, como vigilância, humor, motivação, fadiga e agitação ou lentificação psicomotora. Alterações na síntese, armazenamento ou liberação desses neurotransmissores, assim como na sensibilidade de seus receptores ou nas funções dos mensageiros subcelulares, podem ocasionar em manifestações comportamentais associadas à depressão (DEAN & KESHAVAN, 2017).

**Medicamentos utilizados nos transtornos de ansiedade e depressão**

Os BZDs, uma classe de fármacos descoberta na década de 60, têm cinco propriedades farmacológicas, sendo elas: ansiolítica, hipnótica, sedativa, relaxante muscular e anticonvulsivante. Os BZDs são hipnóticos utilizados amplamente, uma vez que apresentam maior índice terapêutico. Exemplos desta classe de fármacos consistem em Clonazepam, Diazepam, Alprazolam e Bromazepam. Quando estes medicamentos foram sintetizados, alcançaram grande popularidade devido à comprovada eficácia para o tratamento de distúrbios do sono, ansiedade, agressividade e convulsões, além de serem utilizados de forma adjuvante em outras condições clínicas, como relaxamento muscular e analgesia (SILVA *et al.*, 2022).

Os efeitos adversos dos BZDs abrangem declínio cognitivo, demência, transtornos psicomotores, sonolência diurna, tolerância e dependência, além de uma maior incidência de fraturas e quedas em idosos. Os medicamentos antidepressivos constituem tratamento de escolha para depressão e são eficazes também para o tratamento de sintomas ansiosos coexistentes. Não obstante, os efeitos benéficos dos antidepressivos aparecem, geralmente, após várias semanas, período em que os BZDs costumam ser prescritos, visando um alívio imediato dos sintomas. O benefício da combinação deste tratamento, no entanto, não se sustenta por um período maior que o de quatro semanas (FREIRE *et al.*, 2022).

O tratamento da depressão e ansiedade é baseado na farmacoterapia de antidepressivos. As classes disponíveis são os IMAO, antidepressivos tricíclicos, os ISRSs, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), entre outras. O mecanismo de ação dos ISRSs consiste em bloquear os receptores 5-HT1, 5-HT2 e 5-HT3 responsáveis pela recaptação de serotonina no cérebro. Dessa forma, resulta em mais serotonina livre para que ocorra a transmissão de mensagens paras as próximas células nervosas. Os ISRSs não possuem ação sobre as catecolaminas dopamina e noradrenalina. Assim, influenciam no estado de humor e comportamental (PIGA *et al.*, 2021).

Os substratos biológicos, receptores e via para o 5-HT são responsáveis por interceder ações terapêuticas, assim como os efeitos adversos. Relata-se que aproximadamente um terço dos pacientes clínicos não respondem ao tratamento. Os efeitos adversos são náusea, anorexia e perda de peso, ansiedade, nervosismo, dor de cabeça, distúrbios do movimento, disfunção sexual e síndrome serotoninérgica. Esta última resulta da interação de dois ou mais fármacos que agem por meio de mecanismos diferentes para potencializar os efeitos centrais do 5-HT nos receptores 5HT1A, como os ISRSs com inibidores da MAO, no tronco cerebral e na medula espinhal. Dessa maneira, o paciente pode apresentar alterações no estado mental, mioclonia, inquietação e diaforese. O tratamento consiste em descontinuar o medicamento suspeito

e fornecer medidas de suporte (VASWANI *et al.,* 2003).

Os IRSNs (como a venlafaxina), são uma classe de inibidores seletivos da recaptação da 5-HT e da NA se ligam aos transportadores 5-HT e NA com variados níveis de potência e taxas de afinidade de ligação, ao contrário dos ISRS, a maioria desses antidepressivos possuem uma curva dose-resposta ascendente, em vez de plana. Estes fármacos dispõem de uma progressão de dose, ligando-se com baixas doses predominantemente ao transportador 5-HT e, à medida que a dose aumenta, liga-se ao transportador NA. Em doses baixas, assemelha-se ao perfil de efeitos adversos de um ISRS, apresentando diarreia, náuseas, fadiga ou sonolência e efeitos sexuais secundários (SHELTON, 2018).

Os IMAO (como fenelzina e isocarboxazida) inibem a atividade da enzima MAO, que possui os subtipos A e B, relacionados ao metabolismo de 5-HT, NA e DA. São bem absorvidos pelo trato gastrintestinal, possuem início de ação entre 7 e 10 dias, mas pode levar de 4 a 8 semanas para o efeito terapêutico pleno. Possuem efeitos adversos como hipotensão ortostática grave, crise hipertensiva e estimulação simpática, como taquicardia e palpitação. Já os tricíclicos (imipramina, amitriptilina, nortriptilina entre outros) são os antidepressivos mais antigos. Para o início do efeito terapêutico, demoram aproximadamente de 2 a 4 semanas. São absorvidos rapidamente após administração por via oral e se ligam fortemente à albumina (90-95%). Apesar da absorção oral rápida, há uma demora para atingir os picos plasmáticos, uma vez que em pH ácido torna-se lenta a absorção, além de haver demora no esvaziamento gástrico como consequência dos efeitos anticolinérgicos e da circulação entero-hepática. Também atuam em outros receptores, como os de histamina e serotonina, e os muscarínicos da acetilcolina. Devido a isso, apresentam efeitos indesejados como constipação intestinal, retenção urinária, xerostomia, taquicardia sinusal, agitação, depressão respiratória e convulsões em decorrência do bloqueio muscarínico, anticolinérgico (MORENO *et al.,* 1999).

Os efeitos ansiolíticos dos antidepressivos dispõem de um período de latência que varia entre 2 e 4 semanas, e em alguns casos até 6 semanas. Ademais, o aparecimento dos efeitos adversos pode ser mais evidente durante as duas primeiras semanas. Há probabilidade da ocorrência de tremor inicial ou um aumento nos sintomas de ansiedade neste período, podendo reduzir a adesão do paciente ao tratamento. Estes efeitos adversos podem ser reduzidos com a diminuição da dose inicial dos antidepressivos e, de acordo com a experiência clínica, a tolerabilidade pode diferir entre os pacientes e, por vezes ocorre que pacientes possam experimentar efeitos adversos em menor quantidade ao mudar de uma classe medicamentosa para outra (LOPES *et al*., 2021).

## Psicodélicos serotoninérgicos e seus efeitos na farmacoterapia dos transtornos de ansiedade e depressão

Em 1957, o termo ‘‘psicodélico’’ foi cunhado pelo psiquiatra britânico Humphry Osmond. Trata-se de um neologismo resultante da junção de *psique* (mente, alma, espírito, *self*, psiquismo) e *delos* (revelação, manifestação, visão). Os psicodélicos são uma classe farmacológica de psicotrópicos, em que as moléculas possuem afinidade por receptores que estão presentes no SNC. O ‘‘renascimento psicodélico’’, iniciado desde os anos 2000, remete aos estudos que foram realizados em 1960 e 1970, e que foram contidos devido a políticas antidrogas, acerca de potenciais terapêuticos de substâncias psicoativas. O renascimento da ciência psicodélica colabora em áreas como a neurociência e psi-

quiatria, principalmente devido ao aumento dos investimentos em estudos clínicos e de eventos internacionais sobre a utilização terapêutica dos psicodélicos (RODRIGUES, 2019; LIMA & MARINHO, 2023).

Os psicodélicos possuem efeitos psicoativos ao agirem como agonistas do receptor cortical 5-HT2A no córtex pré-frontal (CPF). O receptor 5-HT2A é pertencente à família do receptor acoplado à proteína G (GPCR). Ele é acoplado à proteína Gq/11, e a sua ativação acarreta à hidrólise do fosfoinositídeo, resultando na formação de diacilglicerol e trifosfato de inositol, o que leva à mobilização do cálcio intracelular e, posteriormente, despolarização da membrana. A ativação dos receptores serotoninérgicos no CPF é responsável por lançar uma cascata de modificações na conectividade a alterações no fluxo sanguíneo em regiões cerebrais, como no hipocampo, tálamo, amígdala, córtex temporal lateral e córtex cingulado, relacionados ao processamento emocional e percepção sensorial (WOJTAS & GOŁEMBIOWSKA, 2023).

As drogas psicodélicas são classificadas em três classes: as triptaminas, como o DMT e seus derivados, psilocibina e seu metabólito psilocina; as fenetilaminas (PEA), como o MDMA e semelhantes, como p-metoximetanfetamina (PMMA), mescalina e derivados, e as lisergamidas, como o LSD, que possuem atividade em receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos. Os psicodélicos possuem baixa toxicidade fisiológica, respostas psicológicas seguras e baixo potencial de dependência. Além disso, os efeitos adversos são relativamente menores em relação aos antidepressivos prescritos comumente. Produzem efeitos positivos e duradouros após uma dose/sessão de terapia, em oposto aos antidepressivos, que levam semanas para produzir efeitos terapêuticos. Entretanto, os psicodélicos não são isentos de riscos, pois possuem potencial de abuso, se forem usados em ambientes recreativos (LOWE *et al*., 2022).

No século XX, duas moléculas marcaram a história científica e cultural: o LSD e a psilocibina. O LSD, acidentalmente sintetizado por Albert Hofmann, em 1938, na farmacêutica suíça Sandoz, derivou do ácido lisérgico, um alcaloide do fungo *Claviceps purpurea*. Embora inicialmente buscado como um estimulante circulatório, seus efeitos psicodélicos foram descobertos por Hofmann em 1943 após ingestão acidental. Já a psilocibina, um alcaloide presente em cogumelos do gênero *Psilocybe*, altera a consciência ao interagir com receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos, sendo atualmente estudada por seus efeitos terapêuticos em condições como depressão e ansiedade, devido à sua segurança e eficácia (RODRIGUES, 2019; GEIGER *et al*., 2018).

O DMT é o principal composto responsável pelos efeitos psicoativos de plantas com propriedades alucinógenas, como a Ayahuasca. O DMT foi classificado internacionalmente, em 1971, apesar de estar presente no corpo humano, como uma droga controlada, seguindo a Convenção das Nações Unidas sobre Substâncias Psicotrópicas. Porém, com o renascimento dos estudos recentes na neuropsicofarmacologia a aplicação clínica deste composto está forçando uma releitura de seu proibicionismo. Os estudos são necessários, uma vez que se observa a expansão na utilização para fins recreativos e religiosos (RODRIGUES *et al*., 2021).

O vinho da ‘‘jurema preta’’, feito a partir da *M. tenuiflora*, provoca efeitos semelhantes aos da Ayahuasca, uma vez que também possui DMT na sua composição fitoquímica. Alguns estudos confirmam a presença de espécies vegetais, no vinho da jurema, como *Peganum harmala*, que possui um alto teor de β-carbolinas. Salienta-se que as β-carbolinas possuem uma

função importante na preservação farmacológica e química do DMT (SILVA *et al*., 2024).

O DMT, presente na raiz da *M. tenuiflora* e principal componente da ayahuasca, é um agonista serotoninérgico que ativa receptores 5-HT2A em áreas do cérebro como córtex, tálamo e hipocampo, de modo a promover alterações na percepção e no humor. Entretanto, sua rápida metabolização pela enzima MAO limita sua ação oral. A combinação do DMT com β-carbolinas, como harmina e harmalina, presentes na *Banisteriopsis caapi* (planta utilizada para fazer a bebida ayahuasca), inibe a MAO, prolongando seus efeitos psicodélicos e antidepressivos. Consumida em contextos religiosos e investigada clinicamente, a ayahuasca demonstra eficácia em promover mudanças rápidas no humor e comportamento humano (SOUSA *et al*., 2021).

O DMT apresenta semelhança estrutural com o neurotransmissor 5-HT, uma vez que ambos derivam do aminoácido triptofano. Esta semelhança permite que haja sua interação com os receptores 5-HT1A, 5-HT2A e 5-HT2C, além de receptores de dopamina e acetilcolina, resultando em efeitos alucinógenos e sintomas como náuseas, vômitos, taquicardia e tremores. A sua síntese envolve a descarboxilação do triptofano pela enzima aminoácido aromático descarboxilase (AADC), formando triptamina, seguida pela adição de grupos metil pela enzima indoletila-mina-N-metiltransferase (INMT), culminando na formação do DMT (N,N-dimetiltriptamina) (MACHADO *et al*., 2020).

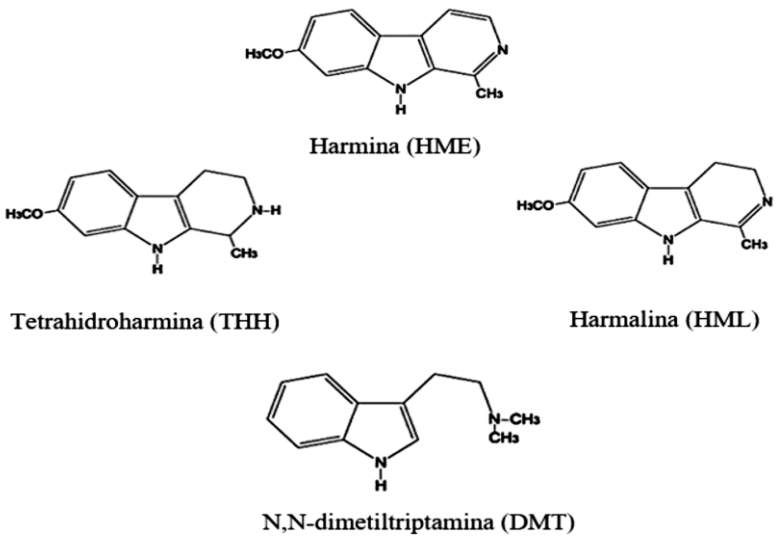
### *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poir e sua composição química

O Brasil, com sua vasta biodiversidade, dispõe de grande potencial para pesquisas de compostos extraídos de plantas nativas, em especial na região Nordeste, que apresenta uma tradição no uso de plantas medicinais. No entanto, poucas destas espécies são devidamente estudadas. A Caatinga, bioma que ocupa 11% do território brasileiro, apesar de sua escassez hídrica, possui alta biodiversidade, com 619 espécies identificadas, incluindo várias do gênero *Mimosa*, como a *M. tenuiflora*. Este gênero tem relevância econômica, especialmente na indústria cosmética, devido à presença de compostos como flavonoides, alcaloides, taninos e saponinas, encontrados em extratos de caule, cerne e folhas, com atividades farmacológicas como antimicrobiana, antidepressiva e antiparasitária (RODRIGUES, 2019).

Os constituintes primários da classe de alcaloides são DMT e yuremamina, ambos são encontrados na casca do caule de *M. tenuiflora*. O DMT é um alcalóide indol responsável pelos efeitos alucinógenos e psicodélicos provenientes dos extratos da *M. tenuiflora*. Ao ser administrado por via oral, os efeitos psicoativos do DMT, são possivelmente facilitados e otimizados devido à associação com a yuremamina. Esta possui uma ligação de hidrogênio intramolecular que pode inibir a atividade da MAO, em que pode prevenir a degradação assim como preservar a biodisponibilidade oral do DMT. Esta sinérgica interação resulta nas propriedades alucinógenas da planta (SILVA *et al*., 2024).

O vinho da jurema possui DMT e outros alcalóides como harmina (HME), harmalina (HML) e tetrahidroharmina (THH), sendo demonstrados na **Figura 15.1**. A ingestão do vinho da jurema e sua interação com o organismo resulta em efeitos físicos e psíquicos, devido à presença do DMT, como distorção da percepção do tempo, forma, espaço, alucinações visuais, ideias delirantes de grandeza, despersonalização, midríase, taquicardia, hipertemia e aumento da pressão arterial (DUARTE-FILHO *et al*., 2022).

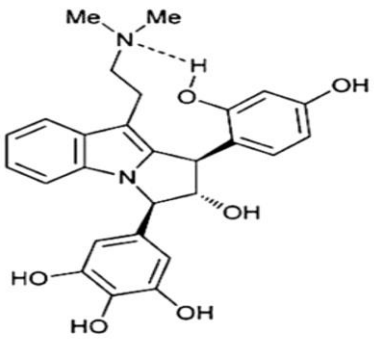
**Figura 15.1** Estruturas químicas dos alcalóides Harmina (HME); Tetrahidroharmina (THH); Harmalina (HML) e N,N-dimetiltriptamina (DMT)




**Legenda:** Imagem obtida no mês de julho (A). **Fonte:** Adaptado de (DOS SANTOS & HALLAK, 2020).

A yuremamina, conforme demonstrada a estrutura molecular na **Figura 15.2**, é um alcaloide indol presente na casca do caule de *M. tenuiflora*. Embora seu mecanismo de ação não seja totalmente compreendido, acredita-se que forme ligações de hidrogênio intramoleculares capazes de inibir a MAO, protegendo o DMT do metabolismo e facilitando sua biodisponibilidade oral. Na *M. tenuiflora*, o DMT é extraído de folhas, sementes e casca da raiz, já a yuremamina é obtida de extratos metanólicos das folhas (VEPSÄLÄINEN *et al*., 2005).

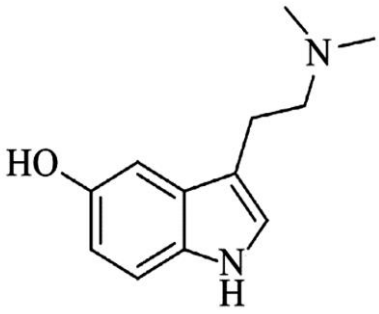
**Figura 15.2** Estrutura molecular da Yuremamina



**Legenda:** Imagem obtida no mês de julho (A). **Fonte:** Adaptado de (CALVERT & SPERRY, 2015).

A bufotenina (5-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina), demonstrada na **Figura 15.3**, é um alcaloide psicodélico também presente na *M. tenuiflora*, também é encontrada em secreções de sapos do gênero Bufo e tem sido estudada por sua interação com receptores 5-HT2A e 5-HT2C, podendo gerar efeitos semelhantes aos do LSD ou psilocibina em concentrações terapêuticas.

**Figura 5.3** Estrutura molecular da Bufotenina



**Legenda:** Imagem obtida no mês de julho (A). **Fonte:** Adaptado de (ZHAO *et al*., 2021).

Relacionada estruturalmente à psilocibina, apresenta propriedades alucinógenas, principalmente quando administrada por via parenteral. Usada há séculos em rituais na América Central

e do Sul, a bufotenina integra preparações como o "Yopo" (sementes trituradas) e secreções do sapo *Incilius alvarius* (SOUSA *et al*., 2024).

## CONCLUSÃO

A pesquisa demonstrou a relevância da *M. tenuiflora* e outros psicodélicos serotoninérgicos como potenciais alternativas terapêuticas para os transtornos de ansiedade e depressão. Observou-se que os compostos presentes na *M. tenuiflora*, como o DMT e a yuremamina, interagem com o sistema serotoninérgico, de forma a promover efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Além disso, psicodélicos como LSD e psilocibina demonstraram eficácia terapêutica em estudos clínicos, sugerindo a sua aplicação como tratamentos complementares ou alternativos às terapias convencionais. Todavia, ainda há desafios, como a necessidade de padronização de doses, maior compreensão dos mecanismos de ação e estudos sobre segurança a longo prazo.

Nesse sentido, novas pesquisas devem ser direcionadas para investigações pré-clínicas e clínicas, permitindo a validação científica da utilização destas substâncias, assim como a incorporação em protocolos terapêuticos. O avanço na pesquisa acerca de psicodélicos poderá possibilitar o desenvolvimento de novos fármacos, oferecendo novas possibilidades no tratamento dos transtornos psiquiátricos.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADWAS, A.A. *et al.* Anxiety: Insights into signs, symptoms, etiology, pathophysiology, and treatment. East African Scholars Journal of Medical Sciences, v. 2, n. 10, p. 580, 2019.

APA-AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, v. 5, n. 5, 2013.

BRIGITTA, B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. Pathophysiology of Depression, v. 4, n. 1, p. 7, 2022. doi:10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy.

CALVERT, M.B. & SPERRY, J. Bioinspired total synthesis and structural revision of yuremamine, an alkaloid from the entheogenic plant Mimosa tenuiflora. Chemical Communications, v. 51, n. 28, p. 6202, 2015. https://doi.org/10.1039/C5CC00380F.

COPPEN, A. *et al.* Tryptophan in the treatment of depression. The Lancet, v. 290, n. 7527, p. 1178, 1967. doi:10.1016/s0140-6736(67)91894-6.

DEAN, J. & KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. Asian Journal of Psychiatry, v. 27, n. 27, p. 101, 2017. doi:10.1016/j.ajp.2017.01.025.

DOS SANTOS, R.G. & HALLAK, J.E.C. Therapeutic use of serotoninergic hallucinogens: A review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 108, p. 423, 2020. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.12.001.

DUARTE-FILHO, L.A.M.S. *et al*. β-carboline-independent antidepressant-like effect of the standardized extract of the barks of Mimosa tenuiflora (Willd) Poir. occurs via 5-HT2A/2C receptors in mice. Journal of Psychopharmacology (Oxford, England), v. 36, n. 7, p. 836, 2022. doi:10.1177/02698811221104050.

FREIRE, M.B.O. *et al*. Utilização de benzodiazepínicos em idosos brasileiros: um estudo de base populacional. Revista de Saúde Pública, v. 56, p. 10, 2022.

GEIGER, H.A. *et al.* DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. ACS Chemical Neuroscience, v. 9, n. 10, p. 2438, 2018. doi:10.1021/acschemneuro.8b00186.

GOODWIN, G.M. & STEIN, D.J. Generalised Anxiety Disorder and Depression: Contemporary Treatment Approaches. Advances in Therapy, v. 38, n. S2, p. 45, 2021. doi:10.1007/s12325-021-01859-8.

JAVAID, S.F. *et al*. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. Middle East Current Psychiatry, v. 30, n. 1, p. 44, 2023. https://doi.org/10.1186/s43045-023-00315-3.

KANDOLA, A. *et al*. Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. Current Psychiatry Reports, v. 20, n. 8, p. 63, 2018. doi:10.1007/s11920-018-0923-x.

LIMA, V.M. & MARINHO, M.G.S.M.C. Relatos de exploradores e viajantes e primeiras pesquisas científicas com a ayahuasca, 1850-1950, no debate atual sobre o "renascimento psicodélico". História, Ciências, Saúde-Manguinhos, v. 30, p. e2023023, 2023. https://doi.org/10.1590/S0104-59702023000100023.

LOPES, A.B. *et al*. Transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão narrativa. Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 35, p. e8773, 2021. https://doi.org/10.25248/reac.e8773.2021.

LOWE, H. *et al.* Psychedelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Depression and Anxiety. Molecules, v. 27, n. 8, p. 2520, 2022. https://doi.org/10.3390/molecules27082520.

MACHADO, L.C. *et al*. Aspectos Farmacológicos e Toxicológicos do Alcaloide N, N –Dimetiltriptamina (DMT). Brazilian Journal of Natural Sciences, v. 3, n. 1, p. 259, 2020. https://doi.org/10.31415/bjns.v3i1.84.

MORENO, R.A. *et al.* Psicofarmacologia de antidepressivos. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 21, p. 24, 1999. https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006.

PIGA, B.M.F. *et al.* Análise das prescrições de ansiolíticos e antidepressivos antes e durante a pandemia da COVID-19. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 11, p. 107178, 2021. https://doi.org/10.34117/bjdv7n11-381.

RODRIGUES, L.S. *et al.* Effects of ayahuasca and its alkaloids on substance use disorders: an updated (2016–2020) systematic review of preclinical and human studies. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, v. 272, n. 4, p. 541, 2021. doi:10.1007/s00406-021-01267-7.

RODRIGUES, S. Introdução ao uso de psicodélicos em psicoterapia (apostila do minicurso da Associação Psicodélica do Brasil). Rio de Janeiro: APB, 2019.

SHELTON, R.C. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. Antidepressants, v. 250, p. 145, 2018. doi:10.1007/164_2018_164.

SILVA, M.V. *et al.* Riscos associados ao uso abusivo de benzodiazepínicos: uma revisão de literatura. Research, Society and Development, v. 11, n. 15, p. e131111537040, 2022. https://doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37040.

SILVA, E.O. *et al*. Phytopharmacological aspects of Mimosa tenuiflora (Willd.) poir.: a systematic review of preclinical data. Phytochemistry Reviews, v. 23, n. 4, p. 1183, 2024. DOI:10.1007/s11101-024-09919-x.

SOUSA, P.C.M.*et al.* Mimosa tenuiflora (Willd.) Poir e Anadenanthera colubrina como alternativas no tratamento da adicção às drogas. Research, Society and Development, v. 10, n. 4, p. e48710414251, 2021. DOI:10.33448/rsd-v10i4.14251.

SOUSA, R.P. *et al*. Unraveling the metabolomic profile and acute toxicity of ethanolic extract from Mimosa tenuiflora (Willd.) Poir. root bark. Toxicon, v. 249, p. 108076, 2024. doi:10.1016/j.toxicon.2024.108076.

VASWANI, M. *et al.* Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, v. 27, n. 1, p. 85, 2003. doi:10.1016/s0278-5846(02)00338-x.

VEPSÄLÄINEN, J.J. *et al*. Isolation and characterization of yuremamine, a new phytoindole. Planta Medica, UttarPradesh - Índia, v. 71, n. 11, p. 1053, 2005. doi:10.1055/s-2005-873131.

WOJTAS, A. & GOŁEMBIOWSKA, K. Molecular and Medical Aspects of Psychedelics. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 1, p. 241, 2023. https://doi.org/10.3390/ijms25010241.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depressive disorder (depression). 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acessado em: 25 abr. 2024.

ZHAO, C. *et al*. Bufotenine and its derivatives: synthesis, analgesic effects identification and computational target prediction. Chinese Journal of Natural Medicines, v. 19, n. 6, p. 454, 2021. doi:10.1016/S1875-5364(21)60044-4.