REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

INFLUÊNCIA DA PSILOCIBINA SOBRE MECANISMOS EPIGENÉTICOS DA NEUROPLASTICIDADE: IMPLICAÇÕES PARA TRANSTORNOS MENTAIS

INFLUENCE OF PSILOCYBIN ON EPIGENETIC MECHANISMS OF NEUROPLASTICITY: IMPLICATIONS FOR MENTAL DISORDERS

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 14/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/794384661

Flávio Santos Filho

Gabriel Silva

Ryan Braga de Miranda

RESUMO

Objetivo: Analisar a influência da psilocibina sobre mecanismos epigenéticos associados à neuroplasticidade cerebral e suas implicações para o tratamento de transtornos mentais. Metodologia: Revisão integrativa da literatura, com buscas nas bases PubMed, MEDLINE, SciELO e Google Scholar, em inglês, português e espanhol, de estudos publicados entre 2006 e 2026. Dos 156 estudos identificados, 29 foram incluídos e submetidos a análise qualitativa por categorias temáticas. Resultados: Predominaram estudos experimentais e revisões publicados entre 2020 e 2025. Os estudos descreveram remodelação sináptica, crescimento dendrítico, aumento da conectividade cerebral e modulação do fator neurotrófico derivado do cérebro e de seu receptor de tirosina quinase B. Foram relatadas alterações epigenéticas, como mudanças na metilação do DNA e na expressão gênica, associadas à persistência de efeitos comportamentais em modelos animais. A depressão resistente ao tratamento foi a condição clínica mais frequentemente associada aos benefícios da substância. Conclusão: As evidências, predominantemente pré-clínicas, indicam que a psilocibina está associada a alterações neuroplásticas e epigenéticas que podem contribuir para seus efeitos terapêuticos, sobretudo na depressão resistente ao tratamento. São necessários estudos clínicos de longo prazo para confirmar esses achados em seres humanos.

Palavras-chave: Psilocibina; Plasticidade Neuronal; Epigênese Genética; Saúde Mental; Transtornos Mentais.

ABSTRACT

Objective: To analyze the influence of psilocybin on epigenetic mechanisms associated with brain neuroplasticity and its implications for the treatment of mental disorders. Methods: Integrative literature review, with searches in PubMed, MEDLINE,

SciELO, and Google Scholar, in English, Portuguese, and Spanish, of studies published between 2006 and 2026. Of the 156 studies identified, 29 were included and underwent qualitative analysis by thematic categories. Results: Experimental studies and reviews published between 2020 and 2025 predominated. The studies described synaptic remodeling, dendritic growth, increased brain connectivity, and modulation of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, tropomyosin receptor kinase B. Epigenetic changes, such as alterations in DNA methylation and gene expression, were reported, associated with the persistence of behavioral effects in animal models. Treatment-resistant depression was the clinical condition most frequently associated with the substance's benefits. Conclusion: The evidence, predominantly preclinical, indicates that psilocybin is associated with neuroplastic and epigenetic changes that may contribute to its therapeutic effects, especially in treatment-resistant depression. Long-term clinical studies are needed to confirm these findings in humans.
Keywords: Psilocybin; Neuronal Plasticity; Epigenesis; Genetic; Mental Health; Mental Disorders.

Palabras-clave: Psilocibina; Plasticidad Neuronal; Epigénesis Genética; Salud Mental; Trastornos Mentales.

INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais estão entre as principais causas de incapacidade e de prejuízo da qualidade de vida no mundo[1], e parte dos pacientes não responde de forma satisfatória aos antidepressivos e às psicoterapias disponíveis[2]. Isso evidencia a necessidade de abordagens terapêuticas que atuem sobre os mecanismos neurobiológicos envolvidos na saúde mental.

Nesse contexto, a psilocibina, composto psicodélico encontrado em fungos do gênero *Psilocybe*, despertou interesse científico por seu potencial em condições como a depressão resistente ao tratamento e a ansiedade[2-3]. Entre os mecanismos propostos para seus efeitos, destaca-se a promoção da neuroplasticidade, isto é, a capacidade do sistema nervoso de reorganizar sua estrutura e função em resposta a estímulos internos e externos. Evidências sugerem que a substância estimula o crescimento dendrítico, a formação de novas conexões sinápticas e o fortalecimento de circuitos relacionados ao processamento emocional e cognitivo[4-5].

Pesquisas recentes indicam que esses efeitos podem envolver também a regulação epigenética, ou seja, modificações capazes de alterar a expressão gênica sem modificar a sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA), as quais poderiam sustentar efeitos persistentes mesmo após a eliminação da substância do organismo[6-7]. Contudo, o papel desses mecanismos na mediação e na manutenção dos efeitos terapêuticos ainda é pouco esclarecido, e a literatura carece de uma síntese que os relacione à neuroplasticidade.

Partiu-se da hipótese de que os efeitos terapêuticos da psilocibina não decorrem apenas de sua ação serotoninérgica aguda, mas também de modificações neuroplásticas e epigenéticas que induzem adaptações neurais duradouras[8-9]. Assim, o objetivo foi analisar a influência da psilocibina sobre mecanismos epigenéticos associados à neuroplasticidade cerebral e suas implicações para o tratamento de transtornos mentais.

METODOLOGIA

Delineamento do Estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada para sintetizar as evidências sobre a influência da psilocibina sobre mecanismos epigenéticos associados à neuroplasticidade cerebral e suas implicações para o tratamento de transtornos mentais. Esse método foi escolhido por permitir a inclusão e a comparação de estudos com diferentes delineamentos. O relato seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)[10]. A questão norteadora foi: de que maneira a psilocibina influencia mecanismos epigenéticos associados à neuroplasticidade cerebral e como essas alterações podem contribuir para seus efeitos terapêuticos em transtornos mentais?

Local ou Cenário

Por se tratar de revisão de literatura, não houve local físico de coleta. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, MEDLINE, SciELO e Google Scholar, selecionadas por sua relevância para a neurociência, a psicofarmacologia e a psiquiatria.

Período

As buscas foram realizadas em abril de 2026. Foram considerados estudos publicados entre 2006 e 2026.

População

A população foi constituída pelos estudos publicados que investigaram os efeitos neurobiológicos da psilocibina em seres humanos ou em modelos animais.

Critérios de Seleção

A seleção foi orientada pela estratégia População, Intervenção, Comparação e Desfecho (PICO). A população foi composta por seres humanos ou modelos animais; a intervenção, pela administração de psilocibina ou pela investigação de seus mecanismos moleculares, celulares e comportamentais; a comparação, por grupos controle ou placebo, quando disponíveis; e o desfecho, por alterações na neuroplasticidade, na expressão gênica, nos fatores neurotróficos, na remodelação sináptica e na metilação do DNA, além de efeitos terapêuticos em transtornos mentais. Foram incluídos ensaios clínicos, estudos experimentais, revisões sistemáticas, metanálises e revisões narrativas, publicados em inglês, português ou espanhol e disponíveis na íntegra, que abordassem diretamente a relação entre psilocibina e neuroplasticidade, expressão gênica ou mecanismos epigenéticos. Foram excluídos estudos duplicados, resumos sem acesso ao texto completo, cartas ao editor, comentários, trabalhos de opinião e estudos sem relação direta com o objetivo da revisão.

Definição da Amostra

A amostra foi constituída pelos estudos que atenderam aos critérios de seleção, cujo quantitativo é apresentado nos Resultados.

Variáveis do Estudo

Foram analisados autores, ano de publicação, país de origem, desenho metodológico, objetivos, principais mecanismos biológicos investigados e conclusões relevantes de cada estudo.

Instrumentos Utilizados para a Coleta das Informações

As informações foram registradas em uma planilha de artigos elaborada pelos autores, com as variáveis descritas acima.

Coleta de Dados

Foram utilizados descritores em inglês combinados pelos operadores booleanos AND e OR: (“Psilocybin” AND “Neuroplasticity”), (“Psilocybin” AND “Epigenetics”), (“Psilocybin” AND “Gene Expression”), (“Psilocybin” AND “Brain Plasticity”), (“Psilocybin” AND “Mental Health”), (“Psilocybin” AND “Depression” AND “Neuroplasticity”), (“Psychedelics” AND “Epigenetic Mechanisms”) e (“Psychedelics” AND “Gene Expression” AND “Brain”). Os títulos e resumos foram lidos para avaliação inicial da elegibilidade e, em seguida, os artigos selecionados foram analisados na íntegra por uma revisora.

Tratamento e Análise dos Dados

Os dados foram sintetizados por análise qualitativa e organizados em categorias temáticas: neuroplasticidade, expressão gênica, mecanismos epigenéticos e aplicações terapêuticas em transtornos mentais. Essa organização permitiu identificar convergências, divergências e lacunas na literatura.

Aspectos Éticos

Por se tratar de revisão de literatura baseada em dados de domínio público, o estudo não envolveu diretamente seres humanos nem animais e dispensou apreciação por comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

A busca nas bases de dados identificou 156 estudos. Após a leitura de títulos, resumos e textos completos, 127 foram excluídos por duplicidade, por não atenderem ao objetivo da revisão ou por não abordarem diretamente os mecanismos epigenéticos e neuroplásticos relacionados à psilocibina. Foram incluídos 29 estudos (Figura 1). Predominaram estudos experimentais e revisões de literatura publicados entre 2020 e 2025, que abordaram mecanismos de neuroplasticidade, epigenética, sinalização serotoninérgica e aplicações terapêuticas da psilocibina. A caracterização dos principais estudos está apresentada na Figura 2.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa

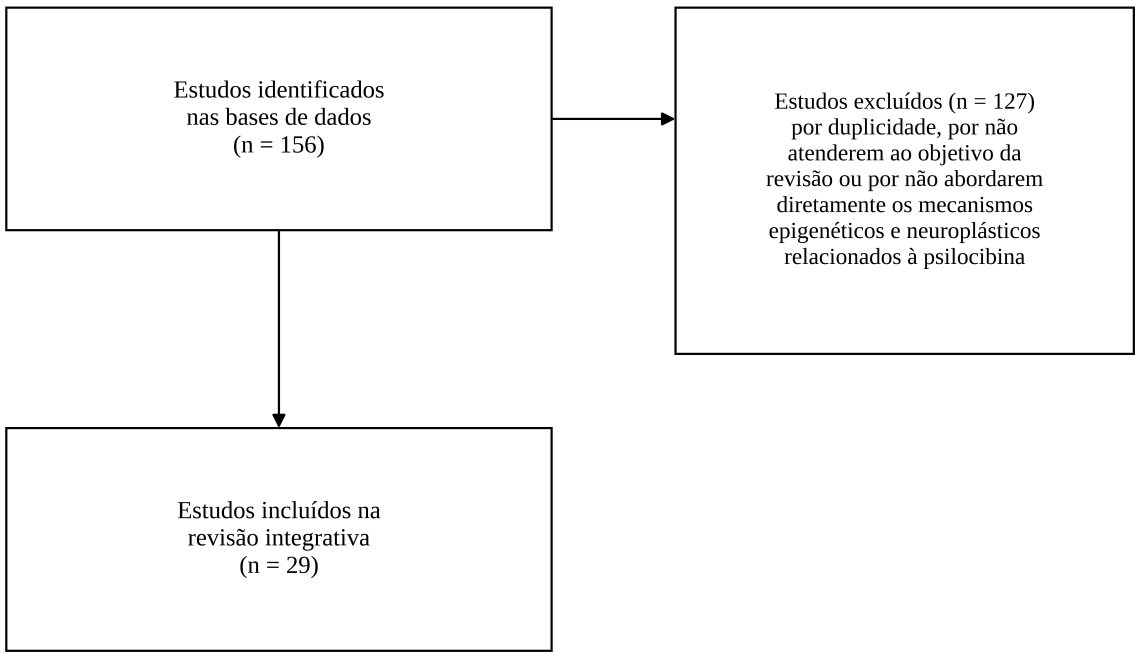


Figura 2. Caracterização dos principais estudos incluídos na revisão integrativa, segundo referência, tipo de estudo, objetivo e principais achados

Ref.	Tipo de estudo	Objetivo principal	Principais achados

2	Revisão	Explorar aplicações clínicas da psilocibina	Benefícios em depressão resistente e transtornos de ansiedade
4	Revisão	Investigar mecanismos de neuroplasticidade induzidos por psicodélicos	Aumento da plasticidade sináptica e remodelação neural
6	Revisão	Investigar mecanismos epigenéticos de antidepressivos de ação rápida	Participação da epigenética na manutenção de efeitos duradouros
8	Estudo experimental	Avaliar interação entre psicodélicos e BDNF/TrkB	Ativação de vias neurotróficas associadas a efeitos antidepressivos rápidos
9	Estudo experimental	Avaliar alterações epigenômicas induzidas por psicodélicos	Alterações prolongadas na organização epigenômica e na plasticidade sináptica
11	Revisão	Investigar o papel do receptor 5-HT2A	Participação na neuroplasticidade e nos efeitos antidepressivos
12	Revisão	Avaliar efeitos da psilocibina sobre neuroplasticidade e saúde mental	Potencial terapêutico ligado à neuroplasticidade e à redução da neuroinflamação
13	Estudo experimental	Investigar efeitos comportamentais e	Efeitos antidepressivos e aumento da

		sinápticos da psilocibina	plasticidade sináptica em modelos animais
15	Estudo experimental (*preprint*)	Avaliar o papel da metilação do DNA nos efeitos da psilocibina	Envolvimento da metilação do DNA em alterações comportamentais persistentes

Os estudos descreveram aumento da conectividade neural, remodelação sináptica, crescimento dendrítico, formação de espinhas dendríticas e fortalecimento de circuitos associados a processos cognitivos e emocionais após a exposição à psilocibina[4-5,11]. A participação do receptor serotoninérgico 5-HT2A nesses efeitos foi descrita em revisões[2,11-12]. Em camundongos, um estudo observou efeitos antidepressivos e sinápticos da psilocibina independentes da ativação desse receptor[13]. Também foi relatado aumento da expressão de proteínas relacionadas ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e ao seu receptor de tirosina quinase B (TrkB), e determinados psicodélicos se ligaram diretamente a esse receptor[4-5,8]. Em modelos animais, foram observadas alterações sinápticas persistentes e melhora de comportamentos relacionados a sintomas depressivos[9,13-14].

Quanto aos mecanismos epigenéticos, os estudos descreveram alterações nos padrões de metilação do DNA e na expressão de genes associados ao crescimento neuronal, à remodelação sináptica e à sinalização neurotrófica[6,14-15]. Em camundongos, uma única exposição a um psicodélico produziu alterações prolongadas na organização epigenômica e na plasticidade sináptica[9]. Em outro estudo experimental, a inibição da enzima DNA metiltransferase

bloqueou a alteração comportamental duradoura associada à psilocibina[15].

A depressão resistente ao tratamento foi a condição clínica mais frequentemente associada aos benefícios da psilocibina, e a melhora dos sintomas depressivos foi acompanhada de alterações em vias relacionadas ao BDNF e à plasticidade sináptica[2,6,8,12-13]. Os estudos também mencionaram aplicação em transtornos de ansiedade, em sofrimento psicológico associado a doenças graves e em alterações comportamentais relacionadas ao estresse[2,6,12].

DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa reuniu evidências de que a psilocibina e outros psicodélicos se associam a alterações de neuroplasticidade e a modificações epigenéticas, descritas sobretudo em modelos animais, e à melhora de sintomas depressivos na depressão resistente ao tratamento.

Os achados sobre neuroplasticidade foram consistentes entre as revisões incluídas, que descreveram remodelação sináptica, crescimento dendrítico e aumento da conectividade neural[4-5,12]. Esse conjunto indica que os efeitos da substância não se limitam à modulação aguda da neurotransmissão serotoninérgica, o que converge com a hipótese que orientou este estudo. Quanto ao receptor 5-HT2A, as revisões o apontaram como elemento central nos processos neuroplásticos e nos efeitos antidepressivos[11], e ele também foi associado a efeitos comportamentais da psilocibina em outros contextos, como a extinção da recompensa opioide[16]. Há, porém, uma divergência: em camundongos, os efeitos antidepressivos e sinápticos da psilocibina foram independentes da

ativação desse receptor[13]. O papel do 5-HT2A, portanto, ainda não está estabelecido e pode variar conforme o desfecho e o modelo estudados. A ligação direta de psicodélicos ao receptor TrkB[8] poderia ser compatível com efeitos independentes do 5-HT2A, mas nenhum estudo incluído testou diretamente essa relação.

Os achados epigenéticos vieram de poucos estudos experimentais. Uma única exposição a um psicodélico produziu alterações prolongadas na organização epigenômica e na plasticidade sináptica em camundongos[9], e a inibição da enzima DNA metiltransferase bloqueou a alteração comportamental duradoura associada à psilocibina[15]. Este segundo resultado é o que mais se aproxima de uma relação causal, pois a intervenção sobre a metilação modificou o desfecho comportamental. Contudo, provém de um *preprint*, ainda sem revisão por pares. Em ratos, a inibição de DNA metiltransferases modulou a metilação do DNA e a expressão gênica em vias de plasticidade cortical e produziu efeitos antidepressivos rápidos[14], e uma revisão apontou a participação da epigenética na manutenção dos efeitos de antidepressivos de ação rápida[6]. Cabe ressaltar que parte desses estudos investigou outro psicodélico[9] ou a inibição de DNA metiltransferases em ratos[14], e não a psilocibina. Além disso, as modificações de histonas e a regulação por RNAs não codificantes são mecanismos epigenéticos reconhecidos[7,17], mas os estudos incluídos não descreveram sua participação nos efeitos da psilocibina, o que constitui uma lacuna.

Em conjunto, os achados permitem formular a hipótese de que a neuroplasticidade e a regulação epigenética sejam processos integrados, com os mecanismos epigenéticos contribuindo para estabilizar, ao longo do tempo, as alterações estruturais e

funcionais[6,9,15]. Trata-se, porém, de uma interpretação: nenhum dos estudos incluídos testou diretamente essa sequência, e a persistência das alterações foi avaliada em modelos animais.

No campo clínico, a depressão resistente ao tratamento foi a condição mais associada aos benefícios da psilocibina[2,12-13]. Um estudo aberto de viabilidade, com apoio psicológico, relatou redução dos sintomas depressivos nessa população[3], mas, por não ter grupo controle, não permite atribuir o efeito à substância. A depressão está associada à redução da plasticidade neural e a alterações em vias do BDNF[4,8,12], o que torna biologicamente plausível, embora não demonstre, que a indução de neuroplasticidade restaure funções comprometidas. De modo semelhante, a persistência dos benefícios clínicos por semanas ou meses, atribuída em parte a mecanismos epigenéticos[9], é uma hipótese baseada em dados de camundongos, e não em dados de seres humanos.

Este estudo apresenta limitações. Grande parte das evidências sobre os mecanismos epigenéticos da psilocibina provém de estudos pré-clínicos conduzidos em modelos animais[9,14-15], o que dificulta a extrapolação direta dos resultados para seres humanos. Um dos estudos que sustentam o envolvimento da metilação do DNA é um *preprint*, ainda sem revisão por pares[15]. Além disso, diferenças entre os estudos quanto ao modelo experimental, à dose administrada, ao suporte psicológico, às características dos participantes e ao tempo de acompanhamento limitaram a comparação direta dos resultados[2,6]. A busca foi realizada apenas com descritores em inglês, o que pode ter deixado de captar estudos publicados em português e espanhol, e não foi realizada avaliação formal da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Apesar dessas limitações, os achados têm implicações para a saúde mental e a psiquiatria. Ao indicar que a neuroplasticidade e a regulação epigenética podem estar envolvidas nos efeitos persistentes da psilocibina, os resultados apontam a necessidade de estudos translacionais e de ensaios clínicos de longo prazo, com protocolos padronizados, capazes de esclarecer a segurança, a eficácia e os mecanismos da substância na depressão resistente ao tratamento e em outros transtornos mentais[2,6].

CONCLUSÃO

Os estudos incluídos indicam que a psilocibina está associada a alterações de neuroplasticidade, como remodelação sináptica, crescimento dendrítico e modulação de vias neurotróficas, e a modificações epigenéticas, em especial na metilação do DNA e na expressão gênica. As evidências sobre os mecanismos epigenéticos provêm sobretudo de modelos animais, e a relação entre neuroplasticidade e epigenética não foi testada diretamente. A depressão resistente ao tratamento foi a condição clínica mais associada aos benefícios da substância. Esses achados sugerem que tais mecanismos podem contribuir para os efeitos terapêuticos, mas ainda não permitem afirmar relação causal em seres humanos. São necessários estudos translacionais e ensaios clínicos de longo prazo para esclarecer a segurança, a eficácia e os mecanismos envolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global

Burden of Disease Study 2019. Lancet Psychiatry. 2022;9(2):137-50. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3

2. Omidian H, Omidian A. The emergence of psilocybin in psychiatry and neuroscience. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(4):555. doi: 10.3390/ph18040555

3. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. Lancet Psychiatry. 2016;3(7):619-27. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7

4. CALDER AE, HASLER G. TOWARDS AN UNDERSTANDING OF PSYCHEDELIC-INDUCED NEUROPLASTICITY. NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. 2023;48(1):104-12. DOI: 10.1038/S41386-022-01389-Z

5. Sonda S, Pendin D, Comai S, De Martin S, Manfredi P, Mattarei A. Emerging mechanisms of psilocybin-induced neuroplasticity. Trends Pharmacol Sci. 2025;46(11):1130-43. doi: 10.1016/j.tips.2025.08.012

6. Inserra A, Campanale A, Rezai T, Romualdi P, Rubino T. Epigenetic mechanisms of rapid-acting antidepressants. Transl Psychiatry. 2024;14(1):359. doi: 10.1038/s41398-024-03055-y

7. Banushi B, Collova J, Milroy H. Epigenetic echoes: bridging nature, nurture, and healing across generations. Int J Mol Sci. 2025;26(7):3075. doi: 10.3390/ijms26073075

8. Moliner R, Girych M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, et al. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. Nat Neurosci. 2023;26(6):1032-41. doi: 10.1038/s41593-023-01316-5

9. de la Fuente Revenga M, Zhu B, Guevara CA, Naler LB, Saunders JM, Zhou Z, et al. Prolonged epigenomic and synaptic plasticity alterations following single exposure to a psychedelic in mice. Cell Rep. 2021;37(3):109836. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109836

10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

11. Drewko AJ, Habets RLP, Brunt TM. Above the threshold, beyond the trip: the role of the 5-HT2A receptor in psychedelic-induced neuroplasticity and antidepressant effects. Mol Psychiatry. 2025;30(12):5926-37. doi: 10.1038/s41380-025-03169-9

12. Kinderlehrer DA. Mushrooms, microdosing, and mental illness: the effect of psilocybin on neurotransmitters, neuroinflammation, and neuroplasticity. Neuropsychiatr Dis Treat. 2025;21:141-55. doi: 10.2147/NDT.S500337

13. Hesselgrave N, Troppoli TA, Wulff AB, Cole AB, Thompson SM. Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT2R activation in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(17):e2022489118. doi: 10.1073/pnas.2022489118

14. Sales AJ, Maciel IS, Suavinha ACDR, Joca SRL. Modulation of DNA methylation and gene expression in rodent cortical neuroplasticity pathways exerts rapid antidepressant-like effects. Mol Neurobiol. 2021;58(2):777-94. doi: 10.1007/s12035-020-02145-4

15. Song C, Chang T, Buchborn T, Knöpfel T. Lasting effect of psilocybin on sociability can be blocked by DNA methyltransferase inhibition. bioRxiv [Preprint]. 2025 Mar 11. doi: 10.1101/2025.03.10.642385

16. Jaster AM, Hadlock TM, Buzzi B, Maltman JL, Silva GM, Saha S, et al. Sex-specific role of the 5-HT2A receptor in psilocybin-induced extinction of opioid reward. Nat Commun. 2025;16(1):10206. doi: 10.1038/s41467-025-64887-w

17. Zhang J, Zhang YZ, Jiang J, Duan CG. The crosstalk between epigenetic mechanisms and alternative RNA processing regulation. Front Genet. 2020;11:998. doi: 10.3389/fgene.2020.00998