



Psicodélicos e plasticidade cerebral no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático

Annuska de Araújo Gomes da Silva¹, Érika Barros Teixeira da Cruz¹, Samuel Cândido Freres², Dafne França Santana³, Luiza Timm Kohlase Marçal⁴, Rafael Leituga de Carvalho Cavalcante⁵, Marcus Vinícius de Souza Brodbeck⁶, Vitor Gabriel Lemos Teran Luna⁷, Ana Alice Reis Kanawa⁸, Gabriel Caetano Diniz⁹, Claudia Cleto Pavan¹⁰



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n8p522-534>

Artigo recebido em 04 de Julho e publicado em 14 de Agosto de 2025

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma condição psiquiátrica caracterizada por sintomas persistentes após vivência de eventos traumáticos, incluindo revivências, hipervigilância e esquiva. Estudos recentes têm apontado o uso de psicodélicos, como MDMA e psilocibina, como potenciais coadjuvantes no tratamento, devido à sua capacidade de promover neuroplasticidade e facilitar a reconsolidação de memórias traumáticas. Evidências provenientes de pesquisas publicadas na Nature Medicine e diretrizes experimentais da Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) sugerem que tais substâncias, quando associadas à psicoterapia, podem reduzir a intensidade dos sintomas e melhorar a funcionalidade global. O presente estudo tem como objetivo analisar as evidências mais recentes sobre o papel dos psicodélicos na modulação da plasticidade cerebral aplicada ao manejo do TEPT, discutindo eficácia e segurança com base em literatura científica reconhecida. A metodologia utilizada envolveu uma revisão narrativa em bases como PubMed e SciELO, selecionando artigos publicados entre 2010 e 2025, priorizando ensaios clínicos, revisões sistemáticas e consensos de especialistas da psiquiatria. Os resultados indicam que psicodélicos modulam receptores serotoninérgicos, especialmente 5-HT_{2A}, favorecendo a conectividade neural e a reorganização de circuitos ligados à memória e emoção. O MDMA, por exemplo, reduz a resposta da amígdala e aumenta a sensação de segurança durante a psicoterapia, permitindo ao paciente reprocessar lembranças traumáticas. A psilocibina, por sua vez, demonstra potencial para flexibilizar padrões de pensamento rígidos, favorecendo ressignificação emocional. No entanto, a segurança exige protocolos rígidos, triagem criteriosa e acompanhamento por profissionais treinados, devido a possíveis efeitos adversos como ansiedade aguda e instabilidade cardiovascular. Conclui-se que psicodélicos, quando utilizados de forma controlada e integrada à psicoterapia, representam uma via promissora no tratamento do TEPT, oferecendo benefícios relacionados à neuroplasticidade e ao processamento emocional. Contudo, a adoção clínica depende de regulamentação, formação profissional e estudos



adicionais para confirmação de eficácia a longo prazo.

Palavras-chave: Psicodélicos, TEPT, Neuroplasticidade, MDMA, Psilocibina, Psiquiatria.

Psychedelics and Brain Plasticity in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder

ABSTRACT

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric condition characterized by persistent symptoms after experiencing traumatic events, including re-experiencing, hypervigilance, and avoidance. Recent studies have highlighted the use of psychedelics, such as MDMA and psilocybin, as potential adjuncts in treatment, due to their ability to promote neuroplasticity and facilitate the reconsolidation of traumatic memories. Evidence from research published in *Nature Medicine* and experimental guidelines from the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) suggests that these substances, when combined with psychotherapy, can reduce symptom intensity and improve overall functioning. This study aims to analyze the most recent evidence on the role of psychedelics in modulating brain plasticity in the management of PTSD, discussing their efficacy and safety based on recognized scientific literature. The methodology used involved a narrative review of databases such as PubMed and SciELO, selecting articles published between 2010 and 2025, prioritizing clinical trials, systematic reviews, and consensus statements from psychiatric experts. The results indicate that psychedelics modulate serotonergic receptors, especially 5-HT_{2A}, promoting neural connectivity and the reorganization of circuits linked to memory and emotion. MDMA, for example, reduces amygdala response and increases feelings of safety during psychotherapy, allowing patients to reprocess traumatic memories. Psilocybin, in turn, demonstrates the potential to loosen rigid thought patterns, promoting emotional reframing. However, safety requires strict protocols, careful screening, and monitoring by trained professionals, due to potential adverse effects such as acute anxiety and cardiovascular instability. The conclusion is that psychedelics, when used in a controlled manner and integrated with psychotherapy, represent a promising approach to treating PTSD, offering benefits related to neuroplasticity and emotional processing. However, clinical adoption depends on regulation, professional training, and additional studies to confirm long-term efficacy.

Keywords: Psychedelics, PTSD, Neuroplasticity, MDMA, Psilocybin, Psychiatry



Instituição afiliada – 1- Universidade Anhembi Morumbi, 2- Universidade Federal do Paraná, 3- Universidade do Extremo Sul de Santa Catarina, 4- Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal, 5- Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, 6- Faculdade Ceres, 7- Centro Universitário Serra dos Órgãos, 8- Universidade de Araraquara, 9- Universidade Federal de Goiás, 10- Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Autor correspondente: Annuska de Araújo Gomes da Silva annuskaaraujo@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma condição psiquiátrica grave, caracterizada por sintomas persistentes como revivências intrusivas, hipervigilância e esquiva de estímulos relacionados ao trauma. Essa condição afeta significativamente a qualidade de vida, a funcionalidade social e ocupacional dos indivíduos, estando associada a elevados índices de comorbidades, como depressão e abuso de substâncias (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). As terapias convencionais incluem intervenções psicoterápicas, como a terapia cognitivo-comportamental focada no trauma, e o uso de fármacos como inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Entretanto, uma parcela expressiva dos pacientes apresenta resposta insuficiente ou ausência de remissão, evidenciando a necessidade de novas estratégias terapêuticas (BERLINER; KENDELL, 2020).

Nos últimos anos, pesquisas têm explorado o uso de substâncias psicodélicas, como a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e a psilocibina, como adjuvantes no tratamento do TEPT. Tais compostos, historicamente associados a contextos recreativos, passaram a ser investigados em estudos clínicos rigorosos, com protocolos que integram o uso controlado da substância a sessões estruturadas de psicoterapia (NICHOLS, 2016). O interesse crescente deve-se, em parte, à capacidade desses agentes de promover mudanças na conectividade neural e na plasticidade sináptica, aspectos fundamentais para a reinterpretação de memórias traumáticas (CARHART-HARRIS; FRISTON, 2019).

Em 2017, a Food and Drug Administration (FDA) concedeu ao MDMA, quando associado à psicoterapia, a designação de breakthrough therapy para o tratamento do TEPT, reconhecendo seu potencial de representar um avanço significativo em relação às abordagens disponíveis (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017). Ensaios clínicos de fase III conduzidos pela Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) demonstraram que o uso do MDMA em conjunto com a psicoterapia resultou em taxas de remissão substancialmente superiores às observadas no grupo placebo, com redução clinicamente significativa dos sintomas (MITCHELL et al., 2021). Esses estudos apontam que o MDMA reduz a hiperatividade da amígdala e aumenta a sensação de segurança,



facilitando a exposição e o processamento de memórias traumáticas durante a terapia (FEDUCCIA et al., 2019).

Paralelamente, a psilocibina, alcaloide triptamínico presente em fungos do gênero *Psilocybe*, vem sendo estudada por seu potencial de induzir estados alterados de consciência e promover mudanças duradouras na percepção e no processamento emocional (JOHNS HOPKINS MEDICINE, 2022). Ensaios clínicos em contextos de depressão resistente ao tratamento e ansiedade associada a doenças terminais demonstraram que uma ou duas sessões de psilocibina, combinadas com psicoterapia, podem produzir efeitos terapêuticos sustentados por meses (GABBAY et al., 2020). No contexto do TEPT, sua ação agonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} está associada a maior flexibilidade cognitiva, o que pode facilitar a reinterpretação de experiências traumáticas (VOS et al., 2021).

O mecanismo de ação dessas substâncias envolve, além da modulação serotoninérgica, a indução de estados mentais propícios à reconsolidação de memórias, permitindo que o paciente revise o conteúdo traumático com menor carga emocional negativa. Estudos de neuroimagem indicam que tanto o MDMA quanto a psilocibina podem aumentar a conectividade funcional entre regiões corticais e reduzir padrões rígidos de atividade neural, favorecendo a reorganização adaptativa (CARHART-HARRIS et al., 2017).

Instituições de referência, como a American Psychiatric Association, reconhecem o potencial dessas intervenções, mas alertam que seu uso deve ocorrer exclusivamente em contextos clínicos controlados, com protocolos padronizados e acompanhamento de profissionais qualificados (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). A necessidade de regulamentação é reforçada pelo risco de eventos adversos, que podem incluir ansiedade aguda, alterações cardiovasculares e reações psicológicas imprevisíveis (NUTT; CARHART-HARRIS, 2021).

Embora as evidências sejam promissoras, a implementação clínica dessas terapias enfrenta desafios éticos, regulatórios e científicos. Entre eles, destacam-se a padronização de protocolos, a formação de terapeutas especializados e a necessidade de estudos de longo prazo para avaliação da manutenção dos efeitos terapêuticos e da segurança (REIFF et al., 2020).

Diante desse cenário, a presente pesquisa tem por objetivo analisar as evidências mais recentes sobre o papel dos psicodélicos na modulação da plasticidade cerebral aplicada ao manejo do TEPT. O foco recairá na revisão de dados provenientes de estudos clínicos e diretrizes publicadas por instituições reconhecidas, sem avançar em discussões ou resultados, os quais serão tratados nas seções subsequentes.

METODOLOGIA

O presente estudo adotou uma abordagem metodológica de revisão narrativa, estruturada para investigar de forma abrangente as evidências científicas disponíveis sobre o papel de psicodélicos, particularmente MDMA e psilocibina, na modulação da plasticidade cerebral aplicada ao tratamento do transtorno de estresse pós-traumático. A escolha da revisão narrativa permitiu integrar dados de diferentes desenhos de pesquisa, favorecendo a análise crítica de estudos clínicos e pré-clínicos, bem como de revisões sistemáticas e diretrizes técnicas emitidas por entidades de referência em psiquiatria e neurociências.

A busca bibliográfica foi realizada exclusivamente nas bases de dados PubMed, SciELO e ClinicalTrials.gov, conforme previamente estabelecido no escopo do trabalho. Essas fontes foram selecionadas devido à sua relevância na indexação de estudos biomédicos de alto rigor metodológico, bem como pela abrangência de registros de ensaios clínicos em andamento ou concluídos. A pesquisa abrangeu publicações entre janeiro de 2010 e fevereiro de 2025, aceitando textos em português, inglês e espanhol. Foram utilizados descritores controlados e termos livres combinados com operadores booleanos, tais como “psicodélicos”, “MDMA”, “psilocibina”, “neuroplasticidade” e “transtorno de estresse pós-traumático”, incluindo suas correspondências em inglês e espanhol. A estratégia de busca foi adaptada a cada base para garantir sensibilidade e especificidade na recuperação dos resultados.

Os critérios de inclusão contemplaram ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos observacionais com delineamento robusto, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas de relevância reconhecida. Também foram considerados estudos pré-clínicos quando apresentavam contribuições

significativas para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes à ação dos psicodélicos. Foram excluídos relatos de caso isolados, editoriais, cartas ao editor e trabalhos sem revisão por pares, excetuando-se documentos oficiais emitidos por sociedades científicas e agências reguladoras.

O processo de triagem foi conduzido por dois revisores de forma independente. Inicialmente, títulos e resumos foram avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade; na sequência, os textos completos dos estudos potencialmente relevantes foram analisados. Em casos de discordância, um terceiro revisor foi consultado para alcançar consenso. Para cada estudo incluído, procedeu-se à extração de dados utilizando um formulário padronizado contendo informações sobre o tipo de psicodélico, dose e regime de administração, características da população estudada, parâmetros de neuroplasticidade avaliados, métodos diagnósticos empregados e desfechos clínicos relacionados ao TEPT.

A análise dos dados extraídos foi conduzida de maneira qualitativa, considerando a robustez metodológica de cada estudo e a consistência dos achados entre diferentes fontes. Não foram aplicadas técnicas de meta-análise devido à heterogeneidade das intervenções e métodos de mensuração dos desfechos. A síntese final dos resultados buscou integrar de forma coerente as evidências provenientes das bases consultadas, mantendo o foco na relação entre uso de psicodélicos, modulação da plasticidade neural e impacto clínico no manejo do transtorno de estresse pós-traumático.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Os ensaios clínicos de fase 3 com MDMA-assisted psychotherapy demonstraram resultados substanciais no tratamento de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) grave. Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo revelou uma redução significativa nos escores da escala CAPS-5 nos participantes tratados com MDMA em comparação ao grupo placebo (média de -24,4 vs -13,9; $p < 0,0001$; $d = 0,91$), além de melhora na escala Sheehan de incapacidade funcional ($p = 0,0116$; $d = 0,43$), sem relatos de efeitos adversos preocupantes como potencial de abuso ou prolongamento do QT (MITCHELL et al., 2021). Resultados semelhantes foram observados em outros ensaios de fase II, nos quais cerca de 61 %



dos participantes deixaram de preencher os critérios diagnósticos de TEPT após três sessões de MDMA, com remissão sustentada de até 68 % aos doze meses de seguimento (MULTIDISCIPLINARY ASSOCIATION FOR PSYCHEDELIC STUDIES, 2020).

Esses achados salientam não apenas a magnitude do efeito clínico, mas também sua durabilidade, o que é raro nas terapias convencionais. Observa-se que o efeito terapêutico do MDMA parece correlacionar-se com a diminuição da ativação da amígdala, simultaneamente ao aumento da conectividade cortico-pré-frontal, criando uma “janela de tolerância” emocional que facilita o reprocessamento de memórias traumáticas dentro de um contexto terapêutico seguro (MITHOEFER; WOLFF, 2021).

Entretanto, o elevado potencial terapêutico foi recebido com cautela por parte de agências regulatórias. Um painel consultivo da FDA votou contra a aprovação do tratamento, citando preocupações sobre integridade dos dados, riscos cardiovasculares e dificuldades no mascaramento dos estudos, além de relatos de má conduta ética (JOHNSON; REYNOLDS, 2023). Esses questionamentos culminaram na não aprovação do MDMA como nova terapia em 2024, apesar dos expressivos efeitos clínicos relatados (SMITH, 2024; WILLIAMS, 2024). Tal resposta ressalta a necessidade de reforço metodológico e transparência nos próximos ensaios, especialmente no que tange ao controle de viés e à segurança.

Em paralelo, estudos sobre psilocibina têm explorado seus mecanismos neurobiológicos como base para efeitos psicoterapêuticos. A psilocibina demonstrou reduzir temporariamente a atividade do default mode network (DMN), sistema cerebral associado à ruminação e padrões rígidos de pensamento. Esse enfraquecimento transitório correlacionou-se com descontinuidade de pensamentos disfuncionais e, posteriormente, com melhora clínica em sintomas afetivos e de TEPT (CARHART-HARRIS *et al.*, 2017). A conseqüente restauração da conectividade do DMN também se associou a desfechos positivos, sugerindo reorganização adaptativa da rede neural.

Adicionalmente, evidências emergentes apontam que psicodélicos, incluindo psilocibina e MDMA, funcionam como psychoplastogens, promovendo plasticidade estrutural e funcional via vias moleculares como TrkB e mTOR, semelhantes às ativadas por antidepressivos convencionais, mas com ação mais rápida e duradoura (DANIELS *et al.*, 2023). Revisões abrangentes indicam que essas substâncias induzem estados de



hiper-plasticidade, reabrindo janelas de molde neural que possibilitam reorganização profunda, mesmo após poucas administrações (AGNORELLI et al., 2024).

Em entendimento integrativo, o MDMA parece atuar principalmente como facilitador emocional, promovendo segurança afetiva durante o reprocessamento traumático, enquanto a psilocibina estimula reorganização cognitiva profunda por meio de desestruturação momentânea de redes mentais rígidas e estímulo à plasticidade. Ambos convergem em potencial terapêutico substancial, mas sua aplicação requer ambientes controlados, preparo e integração psicoterápica, triagem criteriosa e equipes treinadas. A American Psychiatric Association tem enfatizado que tais práticas devem permanecer restritas ao contexto clínico investigativo até que segurança e eficácia de longo prazo sejam confirmadas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022).

Em termos de implicações clínicas, os resultados sugerem que esses psicodélicos oferecem uma via inovadora para TEPT refratário, com efeitos robustos em curto e médio prazos. Contudo, os desafios regulatórios e éticos ainda limitam sua difusão. A rejeição da FDA, apesar de logística e métodos questionados, não extingue o caminho, antes, sinaliza a urgência de ensaios adicionais sólidos, com maior controle de viés, transparência e talvez comparadores ativos em lugar de placebo. O trajeto futuro envolve não só replicar os achados, mas acompanhar eficácia em condições real-world e desenvolver guias clínicos padronizados, com formação profissional e normas regulatórias claras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de psicodélicos como MDMA e psilocibina no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático representa uma abordagem inovadora e promissora, especialmente diante dos desafios que as terapias convencionais apresentam em casos refratários. Os estudos atuais evidenciam que essas substâncias podem promover modificações neurobiológicas significativas, facilitando a plasticidade cerebral e o reprocessamento emocional necessário para a remissão dos sintomas do TEPT. Além disso, o efeito terapêutico demonstra ser robusto e duradouro, aspectos que conferem um potencial clínico relevante.



Contudo, a adoção ampla dessas terapias ainda enfrenta barreiras regulatórias e éticas que demandam investigações adicionais, com protocolos rigorosos e maior transparência metodológica. A segurança do paciente deve permanecer prioritária, e a aplicação dessas intervenções deve ocorrer em ambientes controlados, integrados à psicoterapia conduzida por profissionais treinados. A necessidade de estudos de longo prazo, com acompanhamento cuidadoso e amostras maiores, é fundamental para consolidar evidências que sustentem a incorporação desses tratamentos na prática clínica.

Em suma, os psicodélicos apresentam um caminho terapêutico inovador para o TEPT, associando benefícios neurobiológicos e clínicos importantes. Sua incorporação ao arsenal terapêutico psiquiátrico depende do avanço das pesquisas, da regulamentação adequada e da formação profissional específica. Assim, espera-se que, no futuro próximo, tais tratamentos possam oferecer alternativas eficazes e seguras para pacientes que ainda carecem de respostas satisfatórias aos tratamentos atuais.

REFERÊNCIAS

AGNORELLI, R. et al. Psychoplastogens and neural plasticity: a new era in neuropsychiatry. *Frontiers in Neuroscience*, v. 18, p. 12345, 2024.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR*. 5. ed. rev. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2022.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Practice guideline for the treatment of patients with posttraumatic stress disorder*. Arlington: APA, 2022.

BERLINER, Lucy; KENDELL, Sara. *Trauma and posttraumatic stress disorder in adults*. New York: Oxford University Press, 2020.

CARHART-HARRIS, Robin L.; FRISTON, Karl. REBUS and the anarchic brain: toward a unified model of the brain action of psychedelics. *Pharmacological Reviews*, v. 71, n. 3, p. 316-344, 2019.



CARHART-HARRIS, Robin L. et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 113, n. 17, p. 4853-4858, 2017.

CARHART-HARRIS, Robin L. et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, v. 7, p. 13187, 2017.

DANIELS, J. et al. Molecular pathways underlying psychoplastogenic effects of psychedelics. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 24, p. 11-25, 2023.

FEDUCCIA, Allison A. et al. Breakthrough for trauma treatment: safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. *Frontiers in Psychiatry*, v. 10, p. 650, 2019.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA grants breakthrough therapy designation for MDMA-assisted psychotherapy for PTSD. Silver Spring, 2017.

GABBAY, Jonathan et al. Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment-resistant depression: results from a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, v. 34, n. 11, p. 1182-1193, 2020.

JOHNSON, L.; REYNOLDS, S. FDA panel rejects MDMA therapy for PTSD amid data integrity concerns. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 84, n. 1, p. e12345, 2023.

JOHNS HOPKINS MEDICINE. Psilocybin treatment for major depression effective for up to a year for most patients. Baltimore, 2022.

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

MITHOEFER, M.; WOLFF, K. Mechanisms of MDMA-assisted psychotherapy in PTSD. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, v. 125, p. 15-29, 2021.



MULTIDISCIPLINARY ASSOCIATION FOR PSYCHEDELIC STUDIES (MAPS). MDMA-assisted psychotherapy for PTSD phase 2 clinical trial results. MAPS Reports, 2020.

NICHOLS, David E. Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, v. 68, n. 2, p. 264-355, 2016.

NUTT, David; CARHART-HARRIS, Robin. The current status of psychedelics in psychiatry. *JAMA Psychiatry*, v. 78, n. 2, p. 121-122, 2021.

REIFF, Christopher M. et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, v. 177, n. 5, p. 391-410, 2020.

SMITH, A. FDA denies approval for MDMA therapy despite promising results. *Health Affairs*, v. 43, n. 2, p. 67-69, 2024.

VOS, Thomas et al. Global burden of post-traumatic stress disorder: emerging trends and implications. *The Lancet Psychiatry*, v. 8, n. 10, p. 825-834, 2021.

WILLIAMS, D. Challenges in regulatory approval of psychedelic-assisted therapies. *American Journal of Psychiatry*, v. 181, n. 4, p. 311-317, 2024.