

**DOCKING MOLECULAR DA PSILOCIBINA COM TRANSPORTADOR DE
SEROTONINA (SERT): IMPLICAÇÕES NA FISIOPATOLOGIA DA ANSIEDADE E
DEPRESSÃO**

**MOLECULAR DOCKING OF PSILOCYBIN WITH SEROTONIN TRANSPORTER
(SERT): IMPLICATIONS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF ANXIETY AND
DEPRESSION**

SILVA, Lais Trindade¹

DIAS, Agnes Marinho Maia da Silva²

BORGES, Leonardo Luiz ³

1- Lais Trindade Silva. Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás);

2- Agnes Marinho Maia da Silva Dias. Graduando em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás);

3- Leonardo Luiz Borges. Docente, doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Brasília, Professor Efetivo da Escola de Ciências Médicas e da Vida da PUC Goiás.

RESUMO:

Introdução: A psilocibina tem sido investigada como potencial terapêutico para depressão e ansiedade, transtornos altamente prevalentes e associados a limitações dos tratamentos atuais. Historicamente estigmatizada e com pesquisa restrita por fatores legais, essa substância voltou a despertar interesse científico. Este estudo investiga, por meio da triagem *in silico*, a interação da psilocibina e seus metabólitos com alvos chave do sistema serotoninérgico, visando elucidar seus mecanismos moleculares e potencial terapêutico. **Metodologia:** Realizou-se uma análise de predição farmacocinética e de toxicidade da psilocibina e do seu metabólito ativo, a psilocina, utilizando os servidores SwissADME, ProTox 3.0, e Pred-HERG Predictor. Em seguida, foi feito o mapeamento dos possíveis alvos moleculares e predição da atividade biológica com os *softwares* SwissTargetPrediction, SuperPred e PASS Online. Após identificação dos alvos, a estrutura de escolha foi obtida no Protein Data Bank para a realização do docking molecular com o programa GOLD. **Resultados e discussão:** A psilocina foi o ligante de escolha, visto que a modulação serotoninérgica da psilocibina se deve a esse metabólito, e o alvo selecionado foi o transportador de serotonina (SERT), dada a sua importância na fisiopatologia da ansiedade e depressão. O *docking* revelou ancoragem da psilocina com o transportador, estabilizada por ligações de hidrogênio com os resíduos Tyr95A e Ser438A. **Conclusão:** O estudo *in silico* mostrou ancoragem da psilocina com o sítio central do SERT, consolidando a atuação dessa molécula na regulação da disponibilidade de serotonina via modulação do SERT e sendo um dos possíveis mecanismos que a psilocibina exerce sua atividade ansiolítica e antidepressiva.

PALAVRAS-CHAVE: Alucinógenos, Serotoninérgicos, Transtornos de Ansiedade, Transtorno Depressivo.

Comentado [LB1]: Acrescentar mais uma palavra-chave e evitar termos que já aparecem no título.

ABSTRACT:

Introduction: Psilocybin has been investigated as a potential therapeutic for depression and anxiety, highly prevalent disorders associated with the limitations of current treatments. Historically stigmatized and with research restricted by legal factors, this substance has once again sparked scientific interest. This study investigates, through *in silico* screening, the interaction of psilocybin and its metabolites with key targets of the serotonergic system, aiming to elucidate its molecular mechanisms and therapeutic potential. **Methodology:** A pharmacokinetic and toxicity prediction analysis of psilocybin and its active metabolite, psilocin, was performed using the SwissADME, ProTox 3.0, and Pred-hERG Predictor servers. Subsequently, mapping of potential molecular targets and biological activity prediction were conducted with SwissTargetPrediction, SuperPred, and PASS Online software. After identifying the targets, the structure of choice was obtained from the Protein Data Bank to perform molecular docking using the GOLD program. **Results and discussion:** Psilocin was the ligand of choice, as the serotonergic modulation of psilocybin is attributed to this metabolite, and the selected target was the serotonin transporter (SERT), given its importance in the pathophysiology of anxiety and depression. Docking revealed the anchoring of psilocin within the transporter, stabilized by hydrogen bonds with the residues Tyr95A and Ser438A. **Conclusion:** The *in silico* study demonstrated the anchoring of psilocin at the central site of SERT, consolidating this molecule's role in regulating serotonin availability via SERT modulation. This represents one of the possible mechanisms through which psilocybin exerts its anxiolytic and antidepressant activity.

KEYWORDS: Hallucinogens, Serotonin Agents, Anxiety Disorders, Depression Disorder.

1. INTRODUÇÃO

Os efeitos psicodélicos dos fungos, especialmente de cogumelos, são conhecidos e explorados há séculos, entretanto, devido ao seu uso ser culturalmente associado à contracultura “hippie”, houve uma estigmatização negativa. Consequentemente, em 1970, o governo dos EUA classificou os psicodélicos como drogas da Lista 1, encerrando a pesquisa científica com essas substâncias, resultando no atraso do conhecimento médico a respeito do potencial terapêutico dos psicodélicos, como a Psilocibina (Lowe et al., 2021).

A psilocibina é um psicodélico de ocorrência natural encontrado em diversos cogumelos do gênero *Psilocybe*, e seu extrato é historicamente utilizado em cerimônias religiosas e espirituais. Foi somente em 2004, quando um estudo piloto da Universidade da Califórnia explorou o potencial terapêutico da psilocibina em pacientes oncológicos avançados, que a comunidade médico-científica renovou o interesse na pesquisa com a terapia psicodélica (Lowe et al., 2021). Desde então, avanços significativos foram feitos, expondo diversos benefícios terapêuticos da psilocibina, principalmente na área da neuropsiquiatria.

A depressão e a ansiedade estão entre os distúrbios psiquiátricos mais prevalentes em todo o mundo, afetando milhões de pessoas de todas as idades. Esses transtornos são debilitantes, causando impactos significativos na funcionalidade e qualidade de vida do indivíduo, além de aumentar o risco de suicídio (WHO, 2025). Para essas condições, o tratamento psicológico é efetivo e, a depender do paciente, o tratamento farmacológico pode ser considerado. A primeira escolha de tratamento antidepressivo farmacológico são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) devido à sua segurança, eficácia e tolerabilidade (Moini; Logalbo; Schnellmann, 2023). No entanto, a terapia antidepressiva de longo prazo apresenta limitações, como a perda de efeito antidepressivo, resistência ao tratamento (quando o paciente não responde ao uso do medicamento), efeitos paradoxais (quando o antidepressivo exacerba o quadro clínico) e síndromes de abstinência (Fava, 2020). Devido a esses fatores, a busca por tratamentos alternativos aumentou o interesse clínico em diversas substâncias possivelmente terapêuticas, especialmente os psicodélicos serotoninérgicos, como a psilocibina.

A psilocibina é um composto pequeno baseado na estrutura da triptamina, com metabolização pela ação da fosfatase alcalina, que converte a psilocibina em

psilocina, seu composto ativo, pelo processo de desfosforilação (Tylš; Páleníček; Horáček, 2014). Tanto a psilocibina quanto a psilocina agem como agonistas parciais dos receptores de serotonina 2A (5-HT_{2A}), responsáveis pelas alterações de humor, cognição e percepção, o que pode explicar seu efeito benéfico em distúrbios associados ao desequilíbrio serotoninérgico, como a depressão e a ansiedade. A psilocina também pode interagir com o transportador de serotonina (SERT), modulando sua função de forma semelhante aos SSRIs (Goodwin et al., 2023), o que poderia contribuir para o aumento da disponibilidade sináptica de serotonina e reforçar seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos. O SERT é um alvo crucial na fisiopatologia dos transtornos de ansiedade e depressão, visto que é responsável por regular a disponibilidade da serotonina na fenda sináptica. Nesse contexto, os antidepressivos classicamente usados para tratamento dessas condições agem inibindo a recaptação de serotonina ao bloquear esses transportadores. De forma parecida, suspeita-se que a psilocina possa se ligar ao SERT, modulando sua função de forma potencialmente semelhante aos SSRIs. Revisões de estudos clínicos recentes (Kaiserman; Vanderijst; Kornreich, 2024; Kim et al., 2024) corroboram com essas hipóteses, demonstrando que a terapia assistida com psilocibina tem resultados terapêuticos positivos no tratamento de transtornos do humor, com menor número de administrações e menos efeitos adversos comparado aos antidepressivos geralmente utilizados.

Embora estudos clínicos recentes demonstrem resultados promissores da terapia assistida com psilocibina para o tratamento dos transtornos depressivos e ansiosos, os mecanismos moleculares responsáveis por esses efeitos ainda não estão completamente elucidados na literatura. A maior parte das evidências disponíveis concentra-se na interação da psilocina com receptores serotoninérgicos, especialmente o 5-HT_{2A}, enquanto estudos estruturais avaliando sua interação com o transportador de serotonina (SERT) permanecem limitados. Considerando que o SERT desempenha papel central na regulação da neurotransmissão serotoninérgica e constitui o principal alvo farmacológico dos antidepressivos atualmente utilizados, a ausência de dados moleculares mais detalhados restringe a compreensão dos mecanismos envolvidos nos efeitos terapêuticos da psilocibina.

O presente estudo tem como objetivo a investigação, por meio de ferramentas *in silico*, da ação da psilocibina nos alvos serotoninérgicos, especialmente o SERT, a fim de identificar os potenciais mecanismos relacionados ao potencial terapêutico

Comentado [UC2]: Sugestão:

Inserir um parágrafo explicitando:
Escassez de estudos estruturais da psilocina no SERT;
Limitações dos estudos clínicos sem validação molecular;
Importância farmacodinâmica da modulação do SERT.

Comentado [UC3]: especialmente o SERT

para a depressão e a ansiedade. Dessa forma, a compreensão detalhada da interação da psilocibina com os alvos-chave na fisiopatologia desses transtornos psicológicos é fundamental para otimizar sua eficácia e segurança, além de identificar possíveis novos alvos.

2. METODOLOGIA

A identificação inicial do metabolismo da psilocibina e seus mecanismos de ação se deu a partir de um levantamento bibliográfico, conduzido nas plataformas de busca PubMed e ScienceDirect. Após pesquisa da literatura, a notação *Simplified Molecular Input Line Entry System* (SMILES) das moléculas para realizar a análise de predição foi obtida no servidor PubCHEM. Em seguida, os possíveis alvos moleculares da psilocibina e da psilocina foram mapeados por meio das plataformas SwissTargetPrediction (Daina; Michielin; Zoete, 2019) e SuperPred (Gallo et al., 2022). A seleção do alvo de escolha para realização do *docking* molecular se deu com base no levantamento bibliográfico e no mapeamento de possíveis alvos moleculares realizados nas plataformas supracitadas. Foi dada preferência aos alvos que a análise de literatura identificou como cruciais na fisiopatologia de transtornos associados à distúrbios serotoninérgicos e que apresentavam alta predição positiva, determinado como concordância interplataforma.

O *site* SwissADME (Daina; Michielin; Zoete, 2017) foi empregado para identificação do perfil farmacocinético desses compostos e sua atividade biológica foi prevista através do servidor PASS Online (Filimonov et al., 2014). Para predição de toxicidade, foram utilizados os servidores ProTox 3.0 (Banerjee et al., 2024) e Pred-HERG Predictor (SANCHES, e colab, 2024), de onde foram extraídas as classes de toxicidade e a Dose Letal Média (DL50) das moléculas estudadas, além de sua toxicidade predita em múltiplos sistemas orgânicos, incluindo o cardiovascular.

Para validar os parâmetros do modelo, o *redocking* foi realizado, a partir da simulação do ligante co-cristalizado no sítio ativo da estrutura cristalográfica. As configurações otimizadas nesta etapa foram mantidas para a execução das demais simulações de *docking*.

Os modelos moleculares tridimensionais dos alvos de interesse foram obtidos junto ao Protein Data Bank (PDB). A partir desses modelos, foram realizadas

Comentado [LB4]: Citar entre parênteses, os links dessas bases de dados.

simulações de *docking* molecular para os alvos que apresentarem maior afinidade com a psilocibina e a psilocina por meio do *software* GOLD. Os sítios de ligação foram determinados com base nos resíduos proteicos dos ligantes de referência presentes nos complexos cristalográficos originais. As simulações foram realizadas via algoritmo genético, utilizando a função de pontuação CHEMPLP e mantendo os demais parâmetros em seus valores padrão.

3. RESULTADOS

A análise do perfil farmacocinético e das propriedades físicoquímicas da psilocibina e da psilocina (Tabela 1 e Tabela 2), realizada na plataforma SwissADME, demonstrou que as moléculas apresentam diferenças importantes quanto a sua permeabilidade à barreira hematoencefálica (BHE). Tais discrepâncias são justificadas pelas próprias características das moléculas, visto que a psilocina é mais lipofílica que a psilocibina e, consequentemente, é mais permeável a BHE (Figura 1).

Tabela 1 - Perfil farmacocinético e de toxicidade da psilocibina e psilocina com dados extraídos do SwissADME e ProTox 3.0

Molécula	Absorção intestinal	Permeável à BHE	Inibição de CYP	Lipinski	DL50	Classe de toxicidade
Psilocibina	Alta	Não	Não	Sim	96mg/kg	Classe 3
Psilocina	Alta	Sim	CYP1A2	Sim	787mg/kg	Classe 4

BHE: Barreira hematoencefálica; **DL50:** Dose letal média.

Fonte: Próprio autor (2026)

Tabela 2 - Propriedades físicoquímicas da psilocibina e psilocina com dados extraídos do SwissADME

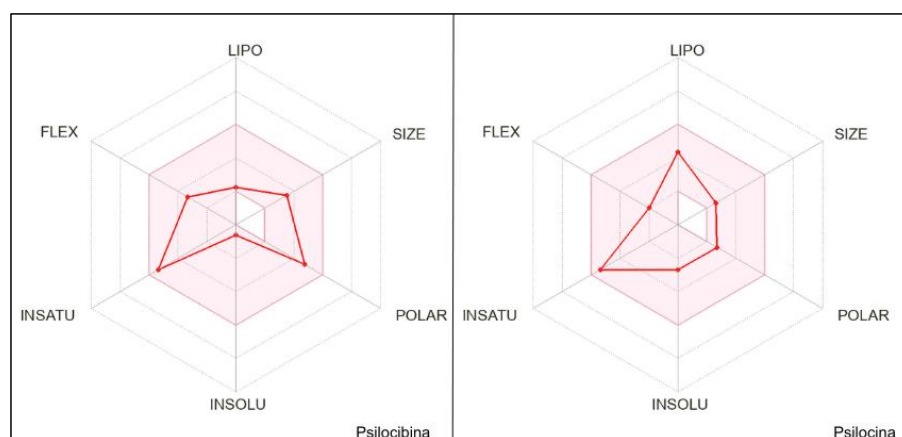
Molécula	Peso Molecular	Log $P_{o/w}$	TPSA	Número de Receptores de Ligações H	Número de Doadores de Ligações H	de
----------	----------------	---------------	------	------------------------------------	----------------------------------	----

Psilocibina	284.25	0.09	95.60 Å ²	5	3
g/mol					
Psilocina	204.27	1.61	39.26 Å ²	2	2
g/mol					

TPSA: Área de Superfície Polar Topológica; **Log *P*_{o/w}:** Coeficiente de Partição de Octanol/Água.

Fonte: Próprio autor (2026)

Figura 1. Características farmacocinéticas preditas da psilocibina e da psilocina.



LIPO: Lipofilicidade; **SIZE:** Tamanho; **POLAR:** Polaridade; **INSOLU:** Insolubilidade; **INSATU:** Insaturação; **FLEX:** Flexibilidade.

Fonte: SwissADME

A predição de toxicidade realizada na plataforma ProTox 3.0 determinou as classes de toxicidade e as DL50 de ambas as moléculas (Tabela 1). Ademais, a psilocibina apresentou alta possibilidade de toxicidade respiratória, além de potencial riscos de nefrotoxicidade, toxicidade clínica e nutricional. Em contrapartida, psilocina não mostrou riscos preditos nutricional ou renal, evidenciando, contudo, potencial toxicidade respiratória, toxicidade clínica, neurotoxicidade e interação com o citocromo CYP2D6. Quanto à cardiotoxicidade, os dados obtidos junto ao Pred-HERG Predictor sugerem um perfil favorável de segurança cardíaca para ambos os

compostos, com baixa afinidade pelo canal hERG, indicando menor risco de prolongamento do intervalo QT.

Após a busca dos potenciais alvos moleculares para as moléculas investigadas, realizou-se uma análise comparativa entre as plataformas SwissTargetPrediction e SuperPred. Os resultados obtidos são sintetizados na Tabela 3, evidenciando que ambos os compostos compartilham um perfil de afinidade por receptores serotoninérgicos, com destaque para a família 5-HT₂, e pelo transportador de serotonina (SERT).

Concomitantemente, por meio do *software* PassOnline, foi realizado o mapeamento das atividades biológicas da psilocibina e da psilocina, destacando apenas as atividades de maior relevância, definida como aquelas que apresentavam maior probabilidade de “ser ativa” ($P_a > 0,7$). Os resultados são apresentados na Tabela 4, onde é possível evidenciar a ampla ação serotoninérgica da psilocina, seja por liberação, mimetização ou bloqueio da recaptção de serotonina.

Tabela 3. Análise comparativa dos alvos biológicos preditos da psilocibina e da psilocina utilizando os servidores SwissTargetPrediction e SuperPred.

Alvos Moleculares	Psilocibina (STP / SP)	Psilocina (STP / SP)
Receptores Serotoninérgicos		
Receptor 5-HT _{1a}	S / N	S / N
Receptor 5-HT _{1b}	S / N	S / N
Receptor 5-HT _{1d}	S / N	S / N
Receptor 5-HT _{2a}	S / S	S / S
Receptor 5-HT _{2b}	S / S	S / S
Receptor 5-HT _{2c}	S / S	S / S
Receptor 5-HT _{5a}	N / N	S / N
Receptor 5-HT ₇	N / N	S / S
Receptor 5-HT ₆	S / N	S / N
Receptor 5-HT _{1e}	N / N	S / N

Transportadores		
Transportador de Serotonina (SERT)	S / S	S / S
Transportador de Dopamina (DAT)	N / N	S / N
Outros Receptores e Enzimas		
Receptores de Melatonina 1A	N / N	S / N
Receptores de Melatonina 1B	N / N	S / N
Receptor de Dopamina D3	N / N	S / N
Óxido nítrico sintase	S / N	N / N
Fator nuclear NF-kappa-B (NFKB1)	N / S	N / N
Histona deacetilase 8	N / S	N / N
Catepsina D	N / S	N / N
Proteína assoc. ao Amiloide-Beta	N / S	N / N

STP: SwissTargetPrediction; **SP:** SuperPred; **S:** Predição positiva; **N:** Predição negativa ou não detectada.

Fonte: Próprio autor (2026)

Tabela 4. Atividade biológica predita da psilocibina e da psilocibina utilizando o servidor PassONLINE

Psilocibina	Pa	Psilocina	Pa
Inibidor da aril-acilamidase	0,935	Inibidor da aril-acilamidase	0,916
Inibidor da glutamato-5-semialdeído desidrogenase	0,865	Estimulante da liberação de 5-HT	0,876
Inibidor de lisase	0,854	Agonista da 5-HT2b	0,854
Inibidor da glicerofosfotransferase de CDP-glicerol	0,852	Substrato da monoamina oxidase	0,725
Inibidor da peptidase de processamento mitocondrial	0,826	Inibidor da captação de neurotransmissores	0,724

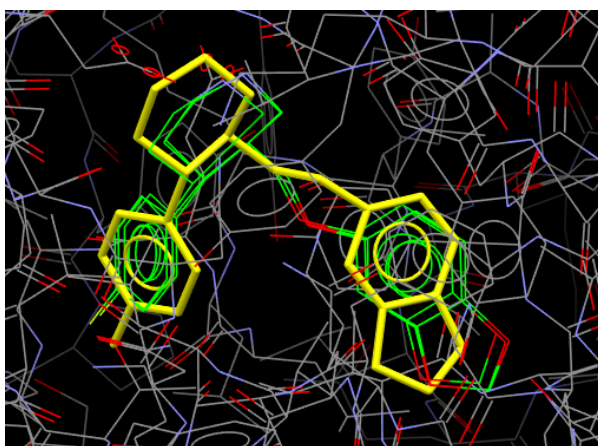
Fonte: Próprio autor (2026)

Comentado [LB5]: Resultados do PASS? Se sim, incluir.

Com o mapeamento dos principais alvos moleculares de ambos os compostos realizado junto ao SwissTargetPrediction e SuperPred, foram verificados seus complexos cristalografados no PDB. A psilocina foi o ligante de escolha para o *docking* molecular visto que se trata de um metabólito ativo da psilocibina e tem características moleculares mais compatíveis com sua ação no Sistema Nervoso Central (SNC). O SERT foi selecionado como receptor chave para a realização do *docking*, visto que a análise de alvos moleculares mostrou alta predição positiva de interação com a psilocina e o levantamento bibliográfico evidenciou que o transportador é fundamental para o mecanismo de ação de antidepressivos serotoninérgicos específicos.

Foram empregados ensaios de *redocking* para validação do protocolo de docagem, utilizando a estrutura do SERT complexada à paroxetina, identificada no PDB com o código ID: 5I6X. Visou-se, por meio dessa estratégia, a reinserção do fármaco no sítio de ligação a fim de atestar que os parâmetros computacionais fossem capazes de simular com precisão a conformação intermolecular do complexo. A acurácia das poses foi dada por um RMSD (*Root Mean Square Deviation*) menor que 1 Å.

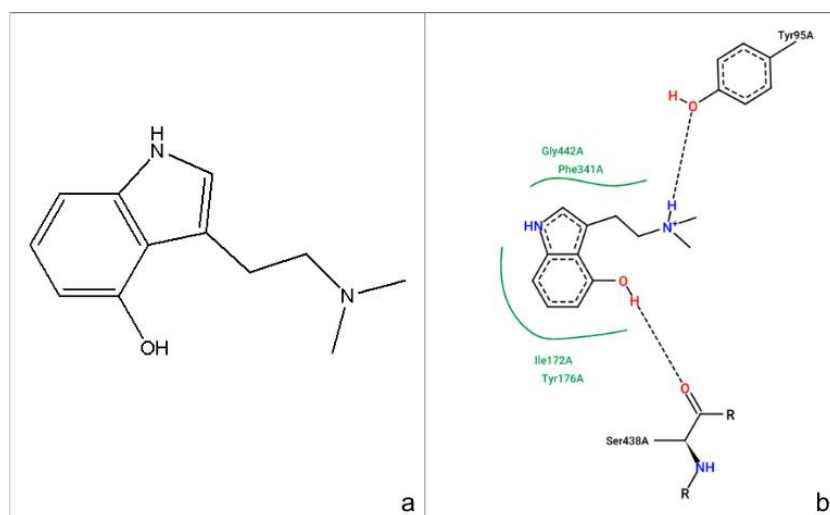
Figura 2. *Redocking* da paroxetina no transportador de serotonina (3 melhores poses | RMSD < 1 Å)



Fonte: Próprio autor (2026)

O *docking* molecular evidenciou uma interação entre a psilocina e o sítio de ligação central do SERT. Como ilustrado na Figura 3b, a estabilização da molécula é permitida devido a ligação de hidrogênio entre o grupo amina do ligante com o Tyr95A. É possível observar uma segunda ponte de hidrogênio entre a hidroxila da psilocina e o aminoácido Ser438A. A intensidade dessas ligações de hidrogênio indica que há elevada afinidade da psilocina com os resíduos Tyr95A e Ser438A. Ademais, a molécula apresentou interações apolares com os aminoácidos Gly442A, Phe341A, Ile172A, Tyr176A, que também podem justificar a estabilidade da psilocina no sítio de ligação do SERT.

Figura 3. *Docking* molecular da psilocina



a.) Estrutura química da psilocina. **b.)** Pose 1 do docking de psilocina com o sítio de ligação do transportador de serotonina.

Fonte: Próprio autor (2026)

4. DISCUSSÃO

A predição farmacocinética mostrou que psilocina apresenta maior lipofilicidade em comparação à psilocibina, característica que favorece sua permeabilidade à barreira hematoencefálica (BHE). Tais dados corroboram a

literatura, dado que a psilocibina é submetida a um processo de desfosforilação para a conversão em seu metabólito ativo, a psilocina, que, por sua vez, consegue atravessar a BHE e se ligar a receptores alvos (Wulff; Nichols; Thompson, 2023). Em relação aos seus receptores alvos, destaca-se a alta afinidade com os receptores serotoninérgicos, notadamente o receptor 5-HT_{2a}, e o transportador de serotonina. A psilocina demonstrou um espectro de atuação mais amplo em receptores dopaminérgicos e de melatonina, enquanto a psilocibina apresentou predições para alvos enzimáticos e fatores nucleares exclusivamente no SuperPred. Uma vez que os efeitos terapêuticos psiquiátricos da psilocibina são associados à sua ação serotoninérgica por meio da psilocina (Raison et al., 2023; Wulff; Nichols; Thompson, 2023), os resultados obtidos são condizentes com o previsto na análise de literatura.

Na análise de toxicidade, tanto a psilocibina quanto a psilocina apresentaram risco de toxicidade respiratória. Embora o levantamento bibliográfico do presente estudo não identificou efeitos adversos pulmonares após administração de psilocibina, há casos evidenciando toxicidade respiratória após uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs), como dispneia, tosse seca e doença pulmonar intersticial (Shooshtari et al., 2025). Supõe-se que esses efeitos se devem a ação da serotonina diretamente no endotélio pulmonar, aumentando a permeabilidade alvéolo-pulmonar, ou por meio da suspensão do condutor respiratório no sistema nervoso central. A psilocibina e a psilocina, sendo agonistas serotoninérgicos, poderiam replicar esses efeitos devido a mimetização da serotonina. No entanto, não foram encontradas evidências desses possíveis efeitos adversos após a administração de psilocibina e outros psicodélicos (Syed et al., 2026).

Outrossim, a baixa afinidade pelo canal hERG sugere um perfil favorável de segurança cardíaca, indicando menor risco de prolongamento do intervalo QT. Tais achados concordam com os dados presentes na literatura, pois não foi encontrado evidências de efeitos adversos no sistema cardiovascular após administração de psilocibina. Ensaio clínicos recentes (Carhart-Harris et al., 2021; Davis et al., 2021; Ross et al., 2025) indicam que a administração de psilocibina em doses baixas em contextos controlados resultam em poucos efeitos adversos, sendo sua maioria inespecíficos, como cefaleia. Esses achados enfatizam o potencial terapêutico e o perfil de segurança positivo da psilocibina.

Os resultados do *docking* molecular reforçam a hipótese de que a psilocibina, através do seu metabólito ativo psilocina, apresenta mais de um mecanismo de ação no sistema serotoninérgico, envolvendo não só a ativação de receptores, mas também a possível modulação do transportador de serotonina (SERT). A análise de predição permitiu identificar interações relevantes entre a psilocina e o sítio de ligação central do SERT, sugerindo que o transportador pode ser um alvo adicional na mediação de seus efeitos farmacológicos.

A interação da psilocibina e da psilocina com os receptores serotoninérgicos, em especial o receptor 5-HT_{2a}, está bem estabelecida na literatura. No entanto, a sua interação com o SERT ainda necessita de mais estudos, visto que se trata de uma proteína fundamental na regulação da disponibilidade sináptica de serotonina.

O SERT é o principal alvo farmacológico dos SSRIs, e é inibido fracamente pela psilocina, de forma que os efeitos farmacológicos da psilocibina podem ser atenuados pelos SSRIs, seja por efeito indireto, como a regulação negativa dos receptores 5-HT, seja por uma interação direta com o transportador (Goodwin et al., 2023). Ademais, a importância do SERT para mediação do efeito ansiolítico e antidepressivo da psilocibina foi consolidada por meio de estudos com roedores geneticamente modificados. Os modelos *knockout* para SERT carecem da resposta de *head-twitch* e hiperatividade tipicamente observadas após administração de psilocibina (Gattuso et al., 2025). Dado que tais comportamentos são evidentes em tipos selvagens e indicam uma resposta aguda ao psicodélico, isso enfatiza o SERT como alvo-chave no mecanismo de ação da psilocina.

A validação do modelo por meio do redocking da paroxetina demonstrou elevada confiabilidade metodológica, uma vez que o reposicionamento do ligante no sítio ativo ocorreu com alta precisão (RMSD < 1 Å). A paroxetina apresenta interações bem estabelecidas com resíduos-chave do SERT, como o Tyr95, e a Ile172 e a Phe341 definem uma cadeia apolar que acomoda os grupos hidrofóbicos desse fármaco (Coleman; Green; Gouaux, 2016). De forma semelhante, o docking da psilocina evidenciou a formação de ligação de hidrogênio com o resíduo Tyr95A, e interações não polares com os aminoácidos Ile172 e a Phe341, sugerindo uma sobreposição parcial do modo de ligação entre as duas moléculas, ainda que com diferenças no perfil global de interação.

Além disso, o resíduo Ser438A não foi descrito como ponto de ligação direto da paroxetina (Coleman; Green; Gouaux, 2016). No entanto, sua interação com a

psilocina pode indicar um papel adicional na estabilização do ligante ou na dinâmica conformacional do transportador, possivelmente relacionado a regiões envolvidas no ciclo de transporte do SERT. Esse achado sugere que a psilocina apresenta um padrão de interação distinto, potencialmente modulando o transportador de forma diferente dos SSRIs clássicos.

No contexto fisiopatológico, a modulação do SERT desempenha papel importante no tratamento dos transtornos depressivos e ansiosos, uma vez que a inibição da recaptação de serotonina aumenta sua disponibilidade na fenda sináptica, contribuindo para a redução dos sintomas da ansiedade e depressão. Assim, a capacidade da psilocina de interagir com o SERT sugere um mecanismo adicional ao seu agonismo em receptores 5-HT_{2a}, ampliando sua atuação no sistema serotoninérgico. Entretanto, além da interação com o receptor 5-HT_{2A} e com o transportador de serotonina, as análises preditivas apontaram afinidade para múltiplos receptores serotoninérgicos, incluindo 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} e 5-HT₇. Essa característica sugere um perfil farmacológico complexo, no qual os efeitos terapêuticos observados podem resultar da modulação simultânea de diferentes vias neuroquímicas. Dessa forma, embora a baixa seletividade possa contribuir para a ampla atividade farmacológica da psilocina, ela também representa um desafio para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que maximizem os benefícios clínicos e minimizem efeitos adversos indesejáveis. Assim, os resultados obtidos neste estudo contribuem para a compreensão dos múltiplos mecanismos envolvidos na ação da psilocibina, destacando o SERT como um alvo relevante e ainda pouco explorado.

5. CONCLUSÃO

O estudo *in silico* da psilocibina corroborou a psilocina, seu metabólito ativo, como principal mediador da sua atividade ansiolítica e antidepressiva, por meio da modulação de alvos serotoninérgicos, destacando-se o agonismo ao receptor 5-HT_{2a}. O *docking* molecular evidenciou interação entre a psilocina e o sítio de ligação central do transportador de serotonina (SERT), uma proteína fundamental para a fisiopatologia da ansiedade e depressão. Tal ancoragem é estabilizada por pontes de hidrogênio com os resíduos Tyr95A e Ser438A, e interações hidrofóbicas com a Ile172 e a Phe341. Portanto, os efeitos terapêuticos da psilocibina parecem derivar

Comentado [UC6]: DISCUSSÃO

Não discutiu seletividade

A psilocina interage com muitos receptores.

Faltou discutir:

seletividade farmacológica;

risco de efeitos off-target;

potencial psicotomimético.

de múltiplos mecanismos, inclusive a modulação do SERT e aumento da disponibilidade de serotonina na fenda sináptica.

Embora os resultados obtidos reforcem o potencial da psilocina como moduladora do sistema serotoninérgico, estudos adicionais empregando dinâmica molecular, ensaios celulares e testes farmacológicos serão importantes para validar experimentalmente as interações observadas e aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos em sua atividade terapêutica.

6. REFERÊNCIAS

BANERJEE, Priyanka et al. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic Acids Research**, v. 52, n. W1, p. W513–W520, 5 jul. 2024.

CARHART-HARRIS, Robin et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 15, p. 1402–1411, 15 abr. 2021.

COLEMAN, Jonathan A.; GREEN, Evan M.; GOUAUX, Eric. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter. **Nature**, v. 532, n. 7599, p. 334–339, 6 abr. 2016.

DAINA, Antoine; MICHIELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 42717, 3 mar. 2017.

DAINA, Antoine; MICHIELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. W1, p. W357–W364, 2 jul. 2019.

DAVIS, Alan 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, 1 maio 2021.

FAVA, Giovanni A. May antidepressant drugs worsen the conditions they are supposed to treat? The clinical foundations of the oppositional model of tolerance. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, SAGE Publications Ltd, 2020.

Comentado [UC7]: A conclusão deveria propor projeção futura: dinâmica molecular; ensaios celulares; testes farmacológicos; validação experimental.

FILIMONOV, D. A. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 50, n. 3, p. 444–457, 28 maio 2014.

GALLO, Kathleen et al. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction—a machine learning approach. **Nucleic Acids Research**, v. 50, n. W1, p. W726–W731, 5 jul. 2022.

GATTUSO, James J. et al. Mice lacking the serotonin transporter do not respond to the behavioural effects of psilocybin. **European Journal of Pharmacology**, v. 991, p. 177304, 15 mar. 2025.

GOODWIN, Guy M. et al. Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. **Neuropsychopharmacology**, v. 48, n. 10, p. 1492–1499, 13 jul. 2023.

KAISERMAN, Astrid; VANDERIJST, Laetitia; KORNREICH, Charles. CURRENT STATE OF PSILOCYBIN-ASSISTED THERAPY IN MOOD DISORDERS. **Psychiatria Danubina**, v. 36, n. 2, p. 174–184, 2024.

KIM, Arum et al. Psilocybin-assisted psychotherapy for existential distress: practical considerations for therapeutic application—a review. **Annals of Palliative Medicine**, v. 13, n. 6, p. 1490–1501, nov. 2024.

LOWE, Henry et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. **Molecules**, v. 26, n. 10, p. 2948, 15 maio 2021.

MENTAL disorders. Organização Mundial da Saúde (OMS). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. Acesso em: 30 mar. 2026.

MOINI, Jahangir; LOGALBO, Anthony; SCHNELLMANN, Jennifer G. Pharmacology of anxiety and sleep disorders. **Neuropsychopharmacology**, p. 379–405, 2023.

RAISON, Charles L. et al. Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 330, n. 9, p. 843–853, 5 set. 2023.

ROSS, Margaret L. et al. Psilocybin-assisted psychotherapy for depression and anxiety associated with life threatening illness: A phase 2b randomized controlled trial. **General Hospital Psychiatry**, v. 96, p. 322–331, 1 set. 2025.

SHOOSHTARI, Ariana Azimi et al. Antidepressants and Lung Toxicity: A Narrative Review. **Cureus**, 3 ago. 2025.

SYED, Omer A. et al. Adverse events associated with classic psychedelics and MDMA: a real-world population-based study using the WHO pharmacovigilance database (VigiBase). **Psychiatry Research**, v. 357, p. 116929, 1 mar. 2026.

TYLŠ, Filip; PÁLENÍČEK, Tomáš; HORÁČEK, Jiří. Psilocybin - Summary of knowledge and new perspectives. **European Neuropsychopharmacology**, mar. 2014.

WULFF, Andreas B.; NICHOLS, Charles D.; THOMPSON, Scott M. Preclinical perspectives on the mechanisms underlying the therapeutic actions of psilocybin in psychiatric disorders. **Neuropharmacology**, Elsevier Ltd, 15 jun. 2023.