



A DIMETILTRIPTAMINA NA NEUROCIÊNCIA E PSQUIATRIA: EXPLORANDO OS EFEITOS TERAPÊUTICOS E NEUROBIOLÓGICOS DE UM PSICODÉLICO ENDÓGENO

Pedro Henrique França Luquetti

Graduando de Medicina da Universidade São Carlos - UniSãoCarlos (FAMESC)

Fernanda França Luquetti

Bacharel em Medicina na Universidade São Carlos - UniSãoCarlos (FAMESC)

Janine Leme Novaes

Médica especialista em Psiquiatria e Membro titular da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP); docente e preceptora da graduação de Medicina em psiquiatria e saúde mental pela Universidade São Carlos (FAMESC)

Resumo

A N,N-dimetiltriptamina (DMT) é um psicodélico de ocorrência endógena e exógena com propriedades farmacológicas promissoras. Este artigo revisa os mecanismos de ação da substância, sua interação com receptores serotoninérgicos e sigma-1, além de seus efeitos neuroplásticos e psicoterapêuticos. Estudos sugerem que a DMT pode ter aplicações clínicas no tratamento de transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade, devido à sua capacidade de modular a conectividade cerebral e promover a neurogênese. Além disso, investigações sobre a DMT endógena indicam possíveis papéis na regulação da consciência e no neurodesenvolvimento. Apesar dos achados promissores, ainda há desafios na implementação clínica da DMT, sendo necessários mais ensaios controlados para validar sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: DMT, psicodélicos, neuroplasticidade, psiquiatria, terapias psicodélicas.

Abstract

N,N-Dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous and exogenous psychedelic with promising pharmacological properties. This article reviews its mechanisms of action, interactions with serotonergic and sigma-1 receptors, and its neuroplastic and psychotherapeutic effects. Studies suggest that DMT may have clinical applications in treating psychiatric disorders such as depression and anxiety due to its ability to modulate brain connectivity and promote neurogenesis. Furthermore, research on endogenous DMT suggests possible roles in consciousness regulation and neurodevelopment. Despite these promising findings,

challenges remain in the clinical implementation of DMT, requiring further controlled trials to validate its efficacy and safety.

Keywords: DMT, psychedelics, neuroplasticity, psychiatry, psychedelic therapies.

Introdução

A N,N-dimetiltriptamina (DMT) é um alcaloide indólico com propriedades psicodélicas de ação rápida, encontrado em diversas plantas e em organismos animais, incluindo mamíferos. A DMT é sintetizada endogenamente em humanos, sendo detectada no sangue, urina e líquido cefalorraquidiano. No entanto, suas funções fisiológicas ainda são incertas e permanecem em debate científico (MACHADO et al., 2020).

Na forma exógena, a DMT está presente em altas concentrações na *Psychotria viridis* e *Mimosa tenuiflora*, sendo tradicionalmente consumida na preparação da Ayahuasca em conjunto com o cipó *Banisteriopsis caapi*, que inibe a degradação da substância pelas monoaminoxidasas (MAO) (DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016). Um análogo próximo, a 5-MeO-DMT, pode ser encontrado na secreção do sapo *Bufo alvarius*, cuja inalação produz efeitos psicoativos intensos (DOMÍNGUEZ-CLAVÉ et al., 2016; SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025; RECKWEG et al., 2022).

Nos últimos anos, a DMT, assim como os demais psicodélicos clássicos, tem despertado crescente interesse científico. Estudos sugerem que seu uso pode ter efeitos benéficos no tratamento de transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade, além de promover neurogênese, exercer ações neuroprotetoras e melhorar a cognição (SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025; UTHAUG et al., 2020; D'SOUZA et al., 2022). Além de seu perfil farmacológico, determinado principalmente por sua interação com receptores serotoninérgicos, a experiência subjetiva induzida pela DMT tem sido associada a mudanças positivas e duradouras no bem-estar psicológico (GRIFFITHS, 2021). No entanto, assim como seu papel endógeno, o potencial clínico da dimetiltriptamina segue em debate, especialmente dentro da psiquiatria e neurociência, áreas que têm explorado tanto seus efeitos terapêuticos quanto suas limitações (SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025; UTHAUG et al., 2020; D'SOUZA et al., 2022).

Este artigo revisa as aplicações terapêuticas da DMT e seu papel na fisiologia humana, com foco na elucidação de seus mecanismos de ação e potenciais benefícios clínicos.

Metodologia

Este estudo consiste em uma revisão de literatura, com o objetivo de sintetizar os

achados mais recentes sobre os efeitos neurobiológicos e potenciais terapêuticos da N,N-dimetiltriptamina (DMT) no contexto psiquiátrico. Foram selecionados artigos indexados nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando os descritores "DMT", "dimethyltryptamine", "psychedelics", "mental health" e "psychiatry". Critérios de inclusão envolveram publicações dos últimos 15 anos que abordassem mecanismos farmacológicos, neuroplasticidade e ensaios clínicos relacionados ao uso da DMT para transtornos psiquiátricos.

Aspectos Farmacológicos

Mecanismos de Ação nos Receptores Serotoninérgicos

A N,N-dimetiltriptamina (DMT) possui uma estrutura química semelhante à da serotonina (5-HT), sendo ambas derivadas do triptofano (MACHADO et al., 2020). Essa similaridade permite que o DMT atue como um agonista parcial dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos, especialmente dos subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Além disso, o DMT interage com outros receptores, como os de glutamato, dopamina, acetilcolina, TAAR e sigma-1 (CARBONARO, 2016). Essas interações são responsáveis pelos efeitos psicodélicos, bem como por sintomas como náuseas, vômitos, diarreia, hipertensão, taquicardia e tremores, os quais variam conforme a dose (MACHADO et al., 2020).

Quando fumada ou injetada, a DMT produz efeitos psicoativos intensos. No entanto, quando ingerida, ela é rapidamente metabolizada pela monoamina oxidase A (MAO-A) no trato gastrointestinal, o que impede sua absorção significativa. Para contornar essa degradação, as bebidas ritualísticas de Ayahuasca contêm alcaloides β -carbolínicos (como harmina, tetrahydroharmina [THH] e harmalina), que atuam como inibidores da MAO (IMAO), permitindo que o DMT seja ativo quando administrado por via oral (MACHADO et al., 2020).

Apesar de sua afinidade pelo receptor 5-HT_{1A}, que está associado à modulação autonômica parassimpática, o consumo de Ayahuasca resulta em efeitos predominantemente simpaticomiméticos, como hipertensão, taquicardia, midríase e excitação. Esse aparente paradoxo pode ser explicado pelo fato de que a DMT também atua como um potente agonista do receptor 5-HT_{2A}, principal mediador dos efeitos alucinógenos e ativador de circuitos excitatórios. Além disso, há influência de outros sistemas neurotransmissores, como o glutamatérgico e o noradrenérgico, que contribuem para a resposta autonômica global à substância (RECKWEG et al., 2022).

Por outro lado, o 5-MeO-DMT, um análogo metoxilado da DMT, apresenta um perfil farmacológico distinto. Estudos indicam que ele é um agonista não seletivo dos receptores serotoninérgicos e interage com o transportador de serotonina, receptores dopaminérgicos

e o transportador noradrenérgico (RECKWEG et al., 2022). No entanto, sua afinidade pelo receptor 5-HT1A é muito maior do que pelo 5-HT2A, sendo até 1000 vezes mais seletivo para esse subtipo. Diferentemente da DMT, cujo efeito psicodélico é amplamente mediado pelo 5-HT2A, o 5-MeO-DMT induz alterações de consciência principalmente via 5-HT1A, o que pode explicar suas diferenças em termos de ativação autonômica e experiência subjetiva (RECKWEG et al., 2022; Halberstadt et al., 2012).

Os receptores 5-HT1A desempenham um papel fundamental na regulação do humor e no controle autonômico, estando associados à redução da pressão arterial e da frequência cardíaca. Em contraste, a ativação dos receptores 5-HT2A provoca efeitos simpaticomiméticos, como aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. Estudos pré-clínicos sugerem que os efeitos comportamentais do 5-MeO-DMT, como diminuição da atividade locomotora e alterações nas oscilações tálamo-corticais, são mediados predominantemente pelo 5-HT1A, pois podem ser reduzidos por antagonistas desse subtipo, mas não por bloqueadores do 5-HT2A (RECKWEG et al., 2022).

Além disso, o 5-MeO-DMT pode induzir hipertermia, um efeito atenuado tanto por antagonistas do 5-HT1A quanto do 5-HT2A. A substância também provoca a "head-twitch response" em modelos animais, uma reação típica dos psicodélicos que só pode ser bloqueada por antagonistas do 5-HT2A. Outros efeitos comportamentais, como mudanças na exploração e na atividade motora, parecem ser regulados principalmente pelo 5-HT1A, embora o 5-HT2A também tenha alguma participação (RECKWEG et al., 2022).

Metabolismo e Vias de Administração

O entendimento das vias de administração e metabolização do DMT e do 5-MeO-DMT é crucial para a compreensão de seus efeitos terapêuticos e psicoativos. Ambos os compostos são degradados predominantemente por desaminação oxidativa via monoamina oxidase A (MAO-A), tornando sua biodisponibilidade extremamente baixa quando administrados oralmente sem inibidores dessa enzima.

No caso do 5-MeO-DMT, além da degradação pela MAO-A, há uma via metabólica alternativa importante: a O-desmetilação catalisada pelo citocromo P450 2D6 (CYP2D6), que converte o 5-MeO-DMT em bufotenina, um metabólito ativo com maior afinidade pelo receptor 5-HT2A e também interação significativa com 5-HT1A. Quando o 5-MeO-DMT é consumido junto a inibidores da MAO (IMAO), sua metabolização pela MAO-A é inibida, levando a uma priorização da O-desmetilação pelo CYP2D6. Esse mecanismo prolonga a duração dos efeitos psicoativos e aumenta o risco de hiperserotonemia, uma condição potencialmente grave caracterizada por excesso de ativação serotoninérgica (RECKWEG et al., 2022).

O DMT, por sua vez, também possui vias metabólicas alternativas além da desaminação pela MAO-A. Estudos indicam que processos como N-oxidação, N-desmetilação e ciclização resultam em metabólitos como DMT-N-óxido (DMT-NO), 5-hidroxi-DMT (bufotenina), N-metiltryptamina (NMT) e derivados β -carbolínicos. Esses metabólitos têm importância farmacológica, pois alguns deles apresentam atividade psicodélica residual e podem influenciar a duração e intensidade dos efeitos do DMT. A presença de inibidores da MAO, como as β -carbólinas (harmina, harmalina, tetrahydroharmina) encontradas na Ayahuasca, modifica esse perfil metabólico, permitindo que o DMT atinja a circulação sistêmica e prolongando sua ação (MCILHENNY et al., 2012).

Após a metabolização, a via de administração torna-se um fator determinante na farmacocinética do DMT, influenciando sua biodisponibilidade e a duração dos efeitos, que variam consideravelmente dependendo do método de administração utilizado.

Oral: O DMT administrado por via oral é rapidamente degradado pela MAO no trato gastrointestinal e no fígado, tornando-se inativo (MCILHENNY et al., 2012). No entanto, quando combinado com inibidores da MAO, como na Ayahuasca, sua biodisponibilidade aumenta significativamente, permitindo uma experiência psicodélica prolongada. Estudos indicam que os efeitos psicoativos surgem entre 30 a 60 minutos após a ingestão, atingem pico em aproximadamente 1,5 horas e retornam aos níveis basais após 6 horas (MACHADO et al., 2020).

Inalatória (Fumada ou Vaporizada): O DMT e seu análogo 5-MeO-DMT são frequentemente administrados por inalação, tanto por serem relativamente mais fáceis e acessíveis, quanto por evitarem o metabolismo de primeira passagem hepática, logo sendo uma via amplamente utilizada em contextos recreativos e terapêuticos experimentais (RECKWEG et al., 2022). Isso resulta em alta biodisponibilidade e rápido início dos efeitos, que se manifestam em segundos, atingem pico em cerca de 2 minutos e se dissipam entre 15 e 20 minutos (UTHAUG et al., 2020; RECKWEG et al., 2022). Essa via tem sido considerada promissora em contextos terapêuticos, dada sua rapidez de ação e a possibilidade de adaptação da dosagem.

Intravenosa (IV): A administração intravenosa proporciona biodisponibilidade máxima (100%) e efeitos imediatos. Estudos indicam que a meia-vida do DMT intravenoso varia entre 4,8 e 19,0 minutos, com rápida eliminação devido à conversão para ácido indolacético (IAA) (HEIJDEN et al., 2025). Observa-se alta variabilidade interindividual na farmacocinética do DMT, especialmente entre administrações em bolus e infusões contínuas (LUAN LX et al., 2024). As infusões contínuas têm sido investigadas como

estratégia para manter níveis plasmáticos estáveis de DMT, permitindo um controle mais preciso da duração e intensidade dos efeitos (LUAN LX et al., 2024). Um estudo recente testou um regime de administração combinando uma injeção em bolus seguida de uma infusão contínua de baixa taxa, estendendo a experiência psicodélica por até 30 minutos de forma estável e segura.

Durante a infusão contínua, os níveis plasmáticos de DMT aumentaram gradualmente, enquanto os efeitos psicológicos atingiram um platô, sugerindo o desenvolvimento de tolerância aguda. Além da estabilidade dos efeitos, a infusão contínua demonstrou ser bem tolerada, com níveis de ansiedade baixos e estabilização da frequência cardíaca após 15 minutos. Essa abordagem pode ser útil para aplicações terapêuticas, como o tratamento de transtornos psiquiátricos, permitindo ajuste da dose em tempo real (LUAN LX et al., 2024; HEIJDEN et al., 2025).

Intramuscular (IM): A administração intramuscular de 5-MeO-DMT resulta em um início de efeitos mais lento comparado à inalação, com latência de 1 a 6 minutos e duração de até 60 minutos. Relatos indicam que essa via proporciona uma experiência menos intensa e mais gradual do que a inalatória (UTHAUG et al., 2020; RECKWEG et al., 2022). A administração intramuscular pode ser considerada uma opção para aqueles que buscam uma experiência psicodélica controlada, mas com menos intensidade de efeitos imediatos.

Intranasal: A absorção pela via intranasal é mais lenta que a inalatória, com início dos efeitos entre 5 e 7 minutos e duração de 45 a 60 minutos. Esse método evita parcialmente o metabolismo de primeira passagem, resultando em efeitos menos intensos, mas mais prolongados. A administração da secreção de *Bufo alvarius* por essa via é relatada como altamente irritante e tóxica (UTHAUG et al., 2020; RECKWEG et al., 2022). Embora eficaz, essa via pode não ser ideal para todos os indivíduos devido ao desconforto associado.

Efeitos Psicoativos

Embora a N,N-dimetiltriptamina (DMT) e o 5-MeO-DMT compartilhem uma estrutura química similar e sejam classificados como psicodélicos, suas propriedades farmacológicas e efeitos subjetivos apresentam diferenças marcantes. Essas diferenças se tornam ainda mais evidentes quando comparadas à Ayahuasca, uma mistura tradicionalmente usada com inibidores da MAO em contextos espirituais e terapêuticos.

O DMT puro, quando administrado por vias como inalação ou injeção, induz uma experiência psicodélica intensa e de curta duração, caracterizada por visões vívidas e geométricas, alucinações complexas e sensações de imersão em realidades alternativas. A experiência tende a ser predominantemente visual e perceptual, muitas vezes

acompanhada por uma sensação de deslocamento do corpo, mas sem necessariamente provocar uma dissolução profunda do ego (RECKWEG et al., 2022; UTHAUG et al., 2020).

Por outro lado, o 5-MeO-DMT apresenta um perfil psicodélico diferente, sendo descrito como menos visual e mais introspectivo e emocional. É frequentemente associado à indução de experiências místicas, marcadas por um intenso estado de dissolução do ego e uma sensação de unidade com o universo, fenômeno conhecido como "Oceanic Boundlessness" (DAVIS et al., 2018; RECKWEG et al., 2022; UTHAUG et al., 2020). Usuários relatam profundas alterações no senso de tempo e espaço, sentimentos de reverência, amor ou paz e dificuldade em traduzir a experiência em palavras.

A Ayahuasca, por sua vez, apresenta um perfil distinto devido à presença das β -carbolinas (harmina, harmalina e tetrahydroharmina), que inibem a MAO-A e permitem a absorção sistêmica do DMT por via oral. Isso resulta em uma experiência mais longa e gradual, frequentemente acompanhada de insights emocionais e catárticos. O uso da Ayahuasca tem sido historicamente associado a práticas espirituais e terapêuticas, mas, em contextos urbanos modernos, seu consumo também tem sido relatado para fins de autoconhecimento, bem-estar mental e processamento de questões emocionais.

Estudos etnográficos indicam que usuários de Ayahuasca em Bogotá, Colômbia, relataram utilizá-la para melhorar a saúde mental e enfrentar desafios pessoais. Na Europa, indivíduos relataram seu uso para autoconhecimento, equilíbrio emocional e aumento da criatividade (HAMMIL et al., 2019). De maneira semelhante, uma pesquisa conduzida na Austrália revelou que usuários modernos de DMT viam a substância como uma ferramenta para exploração psicológica profunda e crescimento pessoal (CAKIC et al., 2010).

Efeitos Neurobiológicos e Cognitivos

Neuroplasticidade e Neurogênese

O DMT interage com os receptores 5-HT_{2A}, desempenhando um papel crucial na neuroplasticidade e na adaptação cognitiva. Essa interação promove resiliência cerebral, aumentando a flexibilidade cognitiva e a capacidade de resposta a estímulos ambientais (LUPPI et al., 2023; SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025).

Diferente da serotonina (5-HT), seu ligante natural, o DMT induz o crescimento neuronal. Um estudo de Ly et al. (2018) demonstrou que o DMT, mas não a serotonina, aumenta a sinaptogênese em células piramidais do córtex pré-frontal (PFC) de camundongos. Esse efeito ocorre por dois mecanismos principais:

- 1) Ativação de genes imediatos (IEGs), que regulam a plasticidade sináptica. Entre eles, destacam-se os fatores EGR 1 e 2 e a proteína c-Fos, essenciais para a

modulação da expressão gênica em resposta à atividade neural (SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025; RECKWEG et al., 2022).

- 2) Modulação do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), uma molécula essencial para sobrevivência neuronal, crescimento dendrítico e plasticidade sináptica, especialmente em regiões envolvidas na aprendizagem e memória (Ly et al., 2018; MORALES-GARCIA et al., 2020).

Além desses efeitos, estudos indicam que a administração crônica e intermitente de baixas doses de DMT regula a densidade de espinhos dendríticos no PFC. Curiosamente, esse efeito foi observado apenas em fêmeas de camundongos, sugerindo uma possível influência hormonal na neuroplasticidade induzida por psicodélicos (SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025).

Efeitos Neuroplásticos do 5-MeO-DMT

Assim como o DMT, o 5-MeO-DMT também demonstra propriedades neuroplásticas. Estudos com organoides cerebrais humanos indicam que ele modula vias moleculares associadas à plasticidade neuronal (RECKWEG et al., 2022). Além disso, um estudo in vivo revelou que uma única administração intracraniana de 5-MeO-DMT em camundongos induziu mudanças na morfologia neuronal, reforçando seu potencial psicoplastogênico.

O papel do BDNF na modulação neuroplástica tem sido extensivamente estudado. Em voluntários humanos, doses baixas de LSD aumentaram os níveis de BDNF, enquanto ensaios clínicos demonstraram que a ayahuasca modula os níveis de BDNF em pacientes com depressão maior (MDD), o que pode explicar seus efeitos antidepressivos (MORALES-GARCIA et al., 2020; SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025).

Considerando que o DMT é o principal componente psicoativo da ayahuasca, é plausível sugerir que o 5-MeO-DMT também atue como modulador do BDNF em humanos, embora mais estudos sejam necessários para confirmar essa hipótese.

Efeitos na Conectividade Cerebral e Cognição

O DMT é um psicodélico de ação rápida e intensa que altera a atividade elétrica do cérebro, promovendo mudanças significativas na conectividade neural e na dinâmica da consciência. Estudos de eletroencefalografia (EEG) mostram que sua administração reduz a atividade das ondas alfa, um efeito associado à desinibição de redes neurais e ao aumento da complexidade cognitiva da experiência psicodélica (TIMMERMANN et al., 2019; SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025). Além disso, observa-se um aumento na atividade das ondas teta e delta, um padrão semelhante ao observado durante o sono REM, fase associada aos sonhos e à consolidação da memória (TIMMERMANN et al.,

2019). Essa reorganização da atividade elétrica pode estar relacionada à intensidade das experiências subjetivas, como visões vívidas e a sensação de comunicação com entidades, frequentemente relatadas por usuários.

No nível da conectividade funcional, o DMT induz uma profunda reorganização das redes neurais, particularmente da Default Mode Network (DMN), estrutura envolvida no pensamento introspectivo e na autoconsciência. Sua administração resulta na desagregação da DMN e no aumento da conectividade global, levando a maior entropia cerebral—um estado em que o cérebro se torna mais dinâmico e menos rigidamente organizado (SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025). Essa transição reflete uma mudança do processamento cognitivo de um modelo top-down (controle hierárquico) para um modelo bottom-up (mais responsivo a estímulos sensoriais). Além disso, há evidências de que o DMT desinibe o sistema límbico, estrutura associada à regulação emocional, o que pode contribuir para a intensidade emocional da experiência psicodélica.

Curiosamente, alguns estudos sugerem que os efeitos do DMT no cérebro humano podem ser específicos da espécie, influenciando regiões responsáveis por funções cognitivas evolutivamente mais recentes, como a linguagem e o processamento semântico. Essa particularidade pode estar relacionada à maior densidade de receptores 5-HT_{2A} nessas áreas em humanos, em comparação com outras espécies, o que explicaria a complexidade e a profundidade das experiências psicodélicas induzidas pelo DMT (TIMMERMAN et al., 2023).

Potencial Terapêutico e Aplicações Clínicas

Tratamento de Transtornos e o Desenvolvimento Clínico

O interesse no uso de psicodélicos para o tratamento de transtornos psiquiátricos tem crescido nas últimas décadas, com evidências robustas de eficácia para compostos como psilocibina, ayahuasca e LSD no tratamento da depressão resistente ao tratamento, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), distúrbios de ansiedade e dependência química (RECKWEG et al., 2022; UTHAUG et al., 2020). No entanto, o 5-MeO-DMT, um psicodélico de curta duração, permanece menos estudado, com a maioria dos dados sendo derivados de relatos observacionais e estudos exploratórios realizados em ambientes não controlados.

Pesquisas iniciais indicam que uma única inalação de 5-MeO-DMT pode proporcionar reduções rápidas e significativas em sintomas de depressão, ansiedade e estresse, além de aumentar a satisfação com a vida (UTHAUG et al., 2020; DAVIS et al., 2018). Esses achados sugerem que a substância pode induzir mudanças emocionais e cognitivas duradouras, semelhantes às observadas com psicodélicos clássicos. No entanto, apesar de seu potencial,

a falta de ensaios clínicos rigorosos limita a sua aplicação terapêutica.

Uma das razões que impulsionam a investigação do 5-MeO-DMT como opção terapêutica é a duração extremamente curta de seus efeitos, que raramente ultrapassam 20 minutos. Em comparação, compostos como psilocibina e LSD podem durar de 6 a 12 horas, tornando o tratamento mais demorado e exigindo maior infraestrutura clínica. Assim, o 5-MeO-DMT poderia oferecer um modelo de terapia psicodélica mais acessível, reduzindo custos operacionais e permitindo sessões mais curtas e viáveis (RECKWEG et al., 2022).

Outra vantagem potencial da substância é a possibilidade de ajuste personalizado da dose. Pesquisas sugerem que a experiência terapêutica pode ser otimizada através de administração escalonada, ajustando a intensidade dos efeitos ao perfil do paciente, o que pode maximizar os benefícios clínicos e reduzir riscos associados a experiências intensas demais (RECKWEG et al., 2022).

O crescente interesse pelo 5-MeO-DMT tem levado ao desenvolvimento de ensaios clínicos em diferentes fases, com estudos avaliando sua segurança, eficácia e formas de administração, incluindo inaláveis e intranasais. Dados preliminares sugerem que a substância pode ser segura e eficaz, especialmente em pacientes com depressão resistente ao tratamento. No entanto, são necessários estudos mais amplos e rigorosos para confirmar seu potencial terapêutico e determinar protocolos clínicos adequados.

Além do 5-MeO-DMT, estudos sobre DMT e ayahuasca indicam que esses compostos também podem apresentar efeitos terapêuticos promissores. Sua ação em receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e sigma-1 tem sido associada a propriedades neuroplásticas, anti-inflamatórias e moduladoras da neurotransmissão serotoninérgica, mecanismos que podem ser relevantes para o tratamento de transtornos psiquiátricos resistentes a terapias convencionais (SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025).

O Papel da Experiência Subjetiva na Eficácia Terapêutica

A experiência subjetiva desempenha um papel central na eficácia terapêutica do DMT e de outros psicodélicos. A relação entre expectativas, contexto psicológico e neurobiologia é essencial para compreender como essas substâncias promovem mudanças terapêuticas profundas.

Fatores subjetivos, como as expectativas do paciente, influenciam diretamente os resultados terapêuticos. Estudos indicam que os efeitos do DMT são fortemente moldados pelas crenças e pelo estado psicológico do usuário antes da experiência (YADEN & GRIFFITHS, 2021; D'SOUZA et al., 2022). Isso sugere que estratégias para medir e modular

expectativas devem ser incorporadas aos protocolos clínicos. Além disso, a seleção de participantes – entre autoindicados e aqueles encaminhados por clínicos – pode ajudar a controlar a influência das expectativas nos desfechos terapêuticos (D'SOUZA et al., 2022).

A experiência subjetiva intensa, especialmente em estados de dissolução do ego e experiências místicas, parece ser um mediador fundamental dos benefícios terapêuticos do DMT. Essas vivências podem funcionar como "pontos de inflexão" na identidade e nos padrões de pensamento do paciente, facilitando mudanças emocionais e comportamentais duradouras (YADEN & GRIFFITHS, 2021). Muitos indivíduos descrevem essas experiências como algumas das mais significativas de suas vidas, e estudos apontam que a profundidade da experiência mística está correlacionada com melhorias sustentadas na saúde mental.

Do ponto de vista neurobiológico, os efeitos terapêuticos do DMT são parcialmente explicados por sua interação com os receptores 5-HT_{2A}, que modulam redes neurais envolvidas na cognição, emoção e plasticidade sináptica. Embora a ativação dessas vias possa ocorrer independentemente da experiência subjetiva, há indícios de que os efeitos neuroplásticos e subjetivos interagem entre si, contribuindo para os benefícios clínicos da substância (RECKWEG et al., 2022). Estudos com análogos não alucinógenos do DMT podem ajudar a esclarecer essa relação, investigando se os efeitos terapêuticos podem ser mantidos sem a experiência psicodélica intensa.

Além dos aspectos neurobiológicos e subjetivos, fatores extra-farmacológicos, como o set e o setting, são determinantes cruciais na resposta terapêutica ao DMT. O set, que engloba crenças, motivações e estado emocional do paciente, influencia diretamente a qualidade da experiência. O setting, por sua vez, refere-se ao ambiente e ao suporte oferecido durante a experiência psicodélica. Estudos indicam que contextos estruturados e seguros, combinados a uma abordagem terapêutica adequada, maximizam os benefícios e reduzem o risco de experiências adversas (UTHAUG et al., 2021; RECKWEG et al., 2022). Expectativas positivas, abertura à experiência e um ambiente acolhedor são os principais preditores de uma resposta terapêutica positiva, enquanto estados psicológicos rígidos, insegurança e falta de suporte aumentam a probabilidade de experiências desafiadoras.

A interação entre experiência subjetiva, neurobiologia e contexto terapêutico reforça a complexidade do DMT como ferramenta clínica. Futuros estudos devem aprofundar a compreensão desses fatores para otimizar protocolos terapêuticos e maximizar os benefícios da substância no tratamento de transtornos psiquiátricos resistentes.

O DMT Endógeno: Função e Possíveis Implicações na Psiquiatria

Embora amplamente estudado por seus efeitos exógenos, o DMT também está

presente no cérebro e em outros tecidos humanos, levantando questões sobre seu papel biológico.

Estudos recentes detectaram concentrações cerebrais comparáveis às de neurotransmissores clássicos em roedores, sugerindo uma função mais relevante do que se imaginava para essa substância (DEAN et al., 2019; SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025).

Uma hipótese central propõe que o DMT atue como um neuromodulador. A presença das enzimas indoletilamina N-metiltransferase (INMT) e descarboxilase de aminoácidos aromáticos (AADC) em áreas como o hipocampo e o córtex visual sugere uma via metabólica ativa para sua síntese (DEAN et al., 2019). Além disso, sua lipofilicidade permite a travessia de membranas celulares, levantando a possibilidade de que funcione como um ligante endógeno de receptores intracelulares, incluindo o 5-HT_{2A} (VARGAS et al., 2023).

Outra linha de pesquisa sugere que o DMT possa ter um papel neuroprotetor e neuroplástico. Estudos indicam que sua ativação do receptor sigma-1 (σ 1R) reduz o estresse oxidativo, favorece a sobrevivência celular e estimula a neurogênese (SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025). Modelos animais demonstram que sua administração pode induzir alterações estruturais no sistema nervoso central, sugerindo um papel relevante na remodelação sináptica e na resiliência neuronal (MORALES-GARCIA et al., 2020; LY et al., 2018).

Além disso, a síntese de DMT parece ser modulada por fatores fisiológicos como hipóxia e estresse. Em roedores, a expressão do gene INMT aumenta após episódios de anoxia, sugerindo que o DMT pode estar envolvido em respostas adaptativas ao estresse extremo. Essa hipótese levanta a possibilidade de que a substância contribua para estados alterados de consciência em situações críticas, como experiências de quase-morte (DEAN et al., 2019). No entanto, a extrapolação desses achados para humanos ainda carece de evidências robustas. Pesquisas futuras devem esclarecer se o DMT endógeno exerce funções regulatórias ou se sua presença é apenas um subproduto metabólico sem impacto significativo.

Do ponto de vista psiquiátrico, a atividade do DMT endógeno pode ter implicações importantes. Caso atue como um modulador da consciência, sua produção alterada poderia estar associada a transtornos como esquizofrenia, depressão e ansiedade. Alguns estudos sugerem que sua afinidade pelos receptores 5-HT_{2A} pode estar relacionada a alucinações espontâneas em pacientes psicóticos (SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025).

Por outro lado, os efeitos positivos do DMT exógeno na saúde mental sugerem que sua regulação endógena pode representar um alvo terapêutico promissor. Pesquisas com

substâncias psicodélicas estruturalmente semelhantes, como a psilocibina, demonstram efeitos antidepressivos duradouros, reforçando a hipótese de que moduladores do receptor 5-HT_{2A} possam promover resiliência emocional. Ensaios clínicos indicam que doses subalucinógenas de DMT podem ter efeitos terapêuticos, como melhora cognitiva e redução da inflamação neural (SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025).

Além do impacto clínico, a existência do DMT endógeno sugere que estados alterados de consciência fazem parte de um espectro natural da experiência humana. Essa perspectiva desafia a visão de que tais estados são exclusivamente patológicos e pode contribuir para a redução do estigma em relação a transtornos mentais, além de estimular o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas baseadas em psicodélicos (SCHIMMELPFENNIG & JANKOWIAK-SIUDA, 2025).

O estudo do DMT endógeno segue como um campo emergente na interface entre neurociência, psiquiatria e filosofia da mente. Suas potenciais funções como neuromodulador, agente neuroprotetor e mediador de estados expandidos de consciência oferecem novas perspectivas para a compreensão da psiquiatria moderna. No futuro, pesquisas utilizando neuroimagem avançada e análises metabolômicas poderão esclarecer melhor seu papel no funcionamento cerebral e suas possíveis aplicações clínicas.

Conclusão

A N,N-dimetiltriptamina (DMT) se destaca como um composto psicodélico de grande interesse científico, tanto por sua presença endógena no organismo quanto por seus potenciais efeitos terapêuticos. Ao longo deste estudo, foram analisados seus mecanismos farmacológicos, suas interações com os receptores serotoninérgicos e as diferentes vias de administração, que influenciam diretamente sua biodisponibilidade e seus efeitos psicoativos.

Além de suas propriedades psicodélicas, a DMT apresenta efeitos neuroplásticos e neuroprotetores, sugerindo um impacto potencial na modulação do humor e na adaptação cognitiva. Evidências preliminares indicam benefícios no tratamento de transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade, mas a escassez de ensaios clínicos controlados ainda limita sua aplicação terapêutica. Para que seu uso clínico seja viabilizado, é essencial aprofundar as investigações sobre seus mecanismos de ação, dosagens ideais e segurança a longo prazo. Paralelamente, o estudo do DMT endógeno pode ampliar a compreensão sobre a regulação da consciência e a fisiologia do cérebro humano.

O avanço das pesquisas sobre a DMT representa uma fronteira promissora para a psiquiatria e neurociência, trazendo novas possibilidades tanto para o tratamento de

transtornos mentais quanto para a investigação da natureza da consciência. No entanto, para que seu potencial seja plenamente compreendido e aplicado de forma segura, ainda é necessário superar desafios científicos e clínicos. Estudos futuros serão fundamentais para consolidar seu papel na medicina, garantindo um uso terapêutico eficaz e baseado em evidências.

Referências

- ANDERSEN, K. A. A.; CARHART-HARRIS, R.; NUTT, D. J.; ERRITZOE, D. ***Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: A systematic review of modern-era clinical studies.*** *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 143, p. 101-118, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acps.13249>. Acesso em: 22 mar. 2025.
- CAKIC, V.; POTKONYAK, J.; MARSHALL, A. **Dimethyltryptamine (DMT): subjective effects and patterns of use among Australian recreational users.** *Drug and Alcohol Dependence*, v. 111, n. 1–2, p. 30–37, 2010.
- CAMERON, L. P.; BENSON, C. J.; DUNLAP, L. E.; OLSON, D. E. **Psychedelics as rapid-acting antidepressants: Mechanisms of action.** *ACS Chemical Neuroscience*, v. 9, n. 7, p. 1582-1590, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00134>.
- CARBONARO, T. M.; GATCH, M. B. **Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine.** *Brain Research Bulletin*, v. 126, Pt 1, p. 74-88, 2016. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.04.016.
- DAVIS, A. K.; BARSUGLIA, J. P.; LANCELOTTA, R.; GRANT, R. M.; RENN, E. **The epidemiology of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption.** *Journal of Psychopharmacology*, v. 32, n. 7, p. 779-792, 2018. DOI: 10.1177/0269881118769063.
- D'SOUZA, D. C.; SYED, S. A.; FLYNN, L. T. et al. **Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and major depressive disorder.** *Neuropsychopharmacology*, v. 47, p. 1854–1862, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01344-y>.
- DEAN, J. G.; LIU, T.; HUFF, S. et al. **Biosynthesis and Extracellular Concentrations of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in Mammalian Brain.** *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 9333, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-45812-w.
- DOMÍNGUEZ-CLAVÉ, E. et al. **Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential.** *Brain Research Bulletin*, v. 126, Pt 1, p. 89–101, 2016.
- GOMES, M. M. **Dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e N,N-dimetiltriptamina (DMT) como substratos de peroxidase: uma possível rota de metabolização.** 2008. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-27032008-090215/>. Acesso em: 22 mar. 2025.
- HALBERSTADT, A. L.; NICHOLS, D. E.; GEYER, M. A. **Behavioral effects of $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetra-deutero-5-MeO-DMT in rats: comparison with 5-MeO-DMT administered in combination with a monoamine oxidase inhibitor.** *Psychopharmacology (Berl)*, v. 221, n. 4, p. 709-718, 2012. DOI: 10.1007/s00213-011-2616-6.
- HAMILL, J.; HALLAK, J.; DURSUN, S. M.; BAKER, G. **Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness.**

JACOB, M. S.; PRESTI, D. E. **Endogenous psychoactive tryptamines reconsidered: an anxiolytic role for dimethyltryptamine**. *Medical Hypotheses*, v. 64, n. 5, p. 930-937, 2005. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.11.005.

LUAN, L. X.; ECKERNA, E.; ASHTON, M. et al. **Psychological and physiological effects of extended DMT**. *Journal of Psychopharmacology*, v. 38, n. 1, p. 56-67, 2024. DOI: 10.1177/02698811231196877.

LUPPI, A. I.; VOHRYZEK, J.; KRINGELBACH, M. L. et al. **Distributed harmonic patterns of structure-function dependence orchestrate human consciousness**. *Communications Biology*, v. 6, n. 117, 2023. DOI: 10.1038/s42003-023-04474-1.

LY, C. et al. **Psychedelics promote structural and functional neural plasticity**. *Cell Reports*, v. 23, n. 11, p. 3170-3182, 2018. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.022.

MACHADO, L. C.; DA CRUZ, R. H.; HIGA, S. S.; SILVA, T. R. B.; LIMA, T. C.; SERIANI, R. **Aspectos Farmacológicos e Toxicológicos do Alcaloide N, N – Dimetiltryptamina (DMT)**. *Braz. J. Nat. Sci*, v. 3, n. 1, p. 259, 2020. Disponível em: <https://www.bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/84>. Acesso em: 25 mar. 2025.

RECKWEG, J. T. et al. **The clinical pharmacology and potential therapeutic applications of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT)**. *Journal of Neurochemistry*, v. 162, n. 1, p. 128-146, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.15587>.

TIMMERMANN, C. et al. **Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG**. *Scientific Reports*, v. 9, p. 16324, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-51974-4.

Uthaug MV, Lancelotta R, van Oorsouw K, Kuypers KPC, Mason N, Rak J, Šuláková A, Jurok R, Maryška M, Kuchař M, Páleníček T, Riba J, Ramaekers JG. **A single inhalation of vapor from dried toad secretion containing 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting is related to sustained enhancement of satisfaction with life, mindfulness-related capacities, and a decrement of psychopathological symptoms**. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Sep;236(9):2653-2666. doi: 10.1007/s00213-019-05236-w. Epub 2019 Apr 13. PMID: 30982127; PMCID: PMC6695371.

UTHAUG, M. V. **The exploration of naturalistically used ayahuasca and 5-MeO-DMT**. 2020. Tese (Doutorado) – Maastricht University. DOI: <https://doi.org/10.26481/dis.20200624mu>.

VARGAS, M. V. et al. **Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors**. *Science*, v. 379, n. 6633, p. 700-706, 2023. DOI: 10.1126/science.adf0435.

YADEN, D. B.; GRIFFITHS, R. R. **The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects**. *ACS Pharmacology & Translational Science*, v. 4, n. 2, p. 568-572, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00194>.