



II Simpósio Integrado das Ciências Farmacêuticas

AVANÇOS QUE CONECTAM CIÊNCIA, CUIDADO E TECNOLOGIA

INFLUÊNCIA DO DIMORFISMO SEXUAL NAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS PSICODÉLICOS: IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA PRÉ-CLÍNICA

Tiago Lucas Pereira Dias¹; Rodrigo Santos de Oliveira Soares²; Rosana Pereira Nobre de Lima²; Beatriz Cardoso Campos de Assunção²; Maria Luiza de Araújo Monteiro²; Anne Travassos Galindo²; Maria Cecília Bandeira de Mattos¹; Maria Lívia da Silva¹; Filipe Silveira Duarte²

¹ Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Departamento de Ciências Farmacêuticas, DCFar; Recife/PE

² Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Laboratório de Neurofarmacologia Experimental, LNE; Recife/PE

Email do autor principal: tiago.lucas@ufpe.br

INTRODUÇÃO: O interesse pelo potencial terapêutico dos psicodélicos na psiquiatria tem crescido nos últimos anos. Entretanto, a maioria dos estudos pré-clínicos ainda é conduzida com animais machos, limitando a compreensão da influência do dimorfismo sexual na resposta terapêutica. Compreender as diferenças entre os sexos na resposta ao tratamento psiquiátrico é essencial para o desenvolvimento de terapias com maior eficácia e representação global. **OBJETIVOS:** Avaliar a influência do dimorfismo sexual no potencial terapêutico de psicodélicos em modelos pré-clínicos. **MATERIAL E MÉTODOS:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, nas bases de dados PubMed, Scopus e Embase, utilizando os descritores em inglês *Hallucinogens, Psychedelic, Treatment* e *Sex differences*, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, em julho de 2026. Foram incluídos apenas estudos experimentais originais realizados em camundongos ou ratos nos últimos 5 anos. Excluíram-se artigos de revisão, estudos clínicos e outros estudos que não abordassem o tema central da pesquisa ou que excedessem o corte de tempo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Após avaliação metodológica, foram incluídos 19 artigos nesta revisão. Os psicodélicos investigados mostraram diferenças significativas entre roedores machos e fêmeas, tanto na sensibilidade quanto na resposta terapêutica. Para o tetra-hidrocanabinol (THC), administrado nas doses entre 5 a 20 mg/kg, os resultados apontam que as fêmeas detêm maior vulnerabilidade aos efeitos cognitivos e comportamentais da exposição durante a adolescência, evidenciada por déficits de memória, maior persistência da dependência e pior extinção do medo. Em contrapartida, os machos demonstraram maior preservação da expressão de genes sinápticos após infecção viral, sugerindo mecanismos neuroprotetores dependentes do sexo. A sensibilidade ao tratamento também se estendeu ao 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) (0,1 mg/kg), observando-se resposta somente nas fêmeas. Quando tratados com psilocibina (1,0 a 5 mg/kg), durante a adolescência a substância interferiu no desenvolvimento cerebral dos





machos, reduzindo o volume cerebral e a expressão de proteínas relacionadas à neuroplasticidade, enquanto nas fêmeas houve uma diminuição da atividade locomotora. As fêmeas submetidas ao estresse apresentaram um platô que impediu a elevação dos níveis de corticosterona, diferentemente dos machos que obtiveram picos hormonais, sugerindo diferenças na sensibilidade à sinalização mediada pelos receptores 5-HT_{2A}. Em estudos com a (R)-cetamina no tratamento do transtorno por uso de álcool, apenas as fêmeas responderam de forma eficaz. Por sua vez, o metilenodioximetanfetamina (MDMA) (5 mg/kg) diminuiu o comportamento pró-social em machos independente do ambiente, não induzindo o mesmo efeito nas fêmeas alojadas coletivamente, sugerindo uma influência protetora no alojamento feminino. Nos estudos com 1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)-2-aminopropano (DOI) as fêmeas apresentaram maior frequência de *head-twitch response* em comparação aos machos, sugerindo uma maior sensibilidade ao composto. **CONCLUSÃO:** A presente pesquisa mostra que o dimorfismo sexual influencia o padrão de resposta aos psicodélicos, modulando desfechos comportamentais, neuroendócrinos e moleculares. Embora sejam frequentes estudos pré-clínicos conduzidos apenas com machos, a inclusão de ambos os sexos é fundamental para ampliar a compreensão da farmacologia dos psicodélicos e produzir evidências mais robustas sobre sua eficácia e segurança.

PALAVRAS-CHAVE: Psicodélicos. Dimorfismo sexual. Neurofarmacologia.

ÁREA TEMÁTICA: Farmacologia, produtos naturais e pesquisa de fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

JASTER, Alaina M. *et al.* Sex-specific role of the 5-HT_{2A} receptor in psilocybin-induced extinction of opioid reward. **Nature Communications**, v. 16, n. 10206, p. 1-18, 2025.

PALACIOS-LAGUNAS, Daniel A. *et al.* The 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) reduces prosocial behavior in the social preference test in male and female rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 259, art. 174135, p. 1-5, 2026.

MCGRIFF, Shelby A *et al.* Psychedelic-like effects induced by 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine, lysergic acid diethylamide, and psilocybin in male and female C57BL/6J mice. **Psychopharmacology**, v. 242, p. 2249-2260, 2025.

SAHOO, Itishree *et al.* Sex-dependent developmental changes in behavior, brain structure, functional connectivity, and sensory perception following exposure to psilocybin during adolescence. **Neuropsychopharmacology**, v. 51, p. 1310-1324, 18 fev. 2026.

LEA, Aliza A. *et al.* Persistent sexually dimorphic effects of adolescent THC exposure on hippocampal synaptic plasticity and episodic memory in rodents. **Neurobiology of Disease**, v. 162, p. 105565, jan. 2022

