

O uso de dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e outras drogas psicodélicas no tratamento de transtornos psiquiátricos: uma opção viável?

The use of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) and other psychedelic drugs for treating psychiatric disorders: a new option?

Gabriela Gadelha Rattacaso

Raíssa Almeida de Moraes

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Aceito em 22 de janeiro, 2024

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol17ed1.567>



RESUMO

Drogas psicodélicas, a exemplo da dietilamida do ácido lisérgico (LSD), são substâncias psicoativas usadas em diversos contextos socioculturais e que, nas últimas décadas, têm ganhado atenção especial quanto a possibilidade de seu uso no tratamento psiquiátrico de alguns transtornos mentais. Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi revisar a literatura científica a fim de elucidar os mecanismos neurobiológicos de atuação das drogas psicoativas e discutir sua possível utilização como terapêutica psiquiátrica. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS e Embase. Após seleção dos estudos publicados entre 2017 e 2023, foram incluídos cinco artigos na presente revisão. Os resultados dos trabalhos analisados indicam envolvimento de drogas psicodélicas na liberação de serotonina e noradrenalina sem efeito tóxico no cérebro. Além disso, os estudos analisados que avaliaram a eficácia e segurança do uso de LSD e outros psicodélicos mostraram resultados promissores, com melhora da qualidade de vida e dos sintomas disruptivos, além de terem sido observados poucos efeitos colaterais. Entretanto, as amostras analisadas ainda são pequenas e, alguns aspectos, como dose a ser utilizada e tempo de tratamento, ainda não foram bem elucidados. Portanto, o uso de psicoativas aponta como uma proposta terapêutica viável em alguns transtornos mentais, porém precisa ser melhor investigada, com a análise de mais variáveis e com o aumento das amostras utilizadas.

Palavras-chave: Alucinógenos. Dietilamida do ácido lisérgico. Usos terapêuticos. Transtornos mentais.

ABSTRACT

Psychedelic drugs, such as lysergic acid diethylamide (LSD), are psychoactive substances used in different sociocultural contexts and which, in recent decades, have gained special attention regarding the possibility of their use in the psychiatric treatment of some mental disorders. In this context, the objective of the present study was to review the scientific literature in order to elucidate the neurobiological mechanisms of action of psychoactive drugs and discuss their possible use as psychiatric therapy. To this end, a bibliographical search was carried out in the MEDLINE, LILACS and Embase databases. After selecting studies published between 2017 and 2023, five articles were included in the present review. The results of the work carried out indicate the involvement of psychedelic drugs in the release of serotonin and norepinephrine without toxic effects on the brain. Furthermore, the studies analyzed that evaluated the efficacy and safety of the use of LSD and other psychedelic studies showed promising results, with improved quality of life and disruptive symptoms, in addition to presenting some side effects. However, the proven samples are still small and some aspects, such as the dose to be used and the treatment time, have not yet been well elucidated. Therefore, the use of psychoactive drugs appears as a viable therapeutic proposal for some mental disorders, but it needs to be better investigated, with the analysis of more variables and an increase in the samples used.

Keywords: Lysergic acid diethylamide. Hallucinogens. Therapeutic uses. Mental disorders.



1 INTRODUÇÃO

Os psicodélicos clássicos são um grupo de drogas psicoativas que reproduzem diversos efeitos psicológicos caracterizados por estados alterados de percepção, pensamentos, sentimentos e consciência. Embora não haja consenso sobre quais compostos pertencem a classe de substâncias psicodélicas, elas têm sido classificadas como “psicodélicos setoninérgicos clássicos” e agem como agonistas dos receptores 2A da serotonina 5-HT. Os psicodélicos clássicos compreendem substâncias como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD); psilocibina, mescalina e o N,N-dimetiltriptamina (DMT), constituinte ativo da Ayahuasca. Evidências sugerem que substâncias psicodélicas como a mescalina, a ayahuasca e a psilocibina, têm sido usadas em cerimônias religiosas e espirituais há milênios pelas culturas do Sul e a Mesoamérica, sendo alguns deles utilizados em cerimônias de cunho espiritual até o presente momento (RUCKER et al., 2018).

No início dos anos 1950, uma nova substância psicotrópica ganhou destaque no campo da psiquiatria, o LSD. Sintetizado pela primeira vez em 1938 por Albert Hofmann, o LSD é um derivado alcaloide do Ergot que atua como um agonista parcial dos receptores 2A da serotonina 5-HT e agonista 5-HT1A. Semelhante a psilocibina, o LSD diminui a intensidade do DMN, do inglês “*Default Mode Network*”, uma rede cerebral altamente organizada e de grande interconectividade com outras redes neurais, sendo responsável isoladamente por 40% do gasto energético cerebral. Esta rede é caracterizada por uma atividade espontânea, com grande variedade individual, e é formada pelos circuitos que conectam principalmente, o córtex pré-frontal medial, o córtex cingulado posterior, o giro pré-cutâneo e partes dos lobos parietais (RUCKER et al., 2018).

Como uma das drogas mais estudadas no período de 1950-1970, o LSD foi utilizado em uma ampla variedade de indicações, pois, em uma época que a psiquiatria carecia de terapias médicas eficazes a observação de características interessantes da substância parecia ter um futuro promissor para o tratamento de doenças psiquiátricas. Em primeiro lugar, a intoxicação aguda por LSD parecia imitar alguns dos sintomas da psicose aguda, particularmente a dissolução do ego, distúrbios do pensamento e percepções visuais equivocadas (embora não fossem, notavelmente, alucinações auditivas). Ademais, parecia haver uma maior consciência de memórias reprimidas e outros elementos do subconsciente, o que se



pensava ser potencialmente útil naqueles pacientes que não conseguiam progredir na psicoterapia. Toxicidade fisiológica não foi observada, mesmo após superdosagem. No entanto, testes iniciais de psicodélicos em pacientes com esquizofrenia mostraram que eles não eram eficazes, exacerbando os sintomas psicóticos e falhando em levar à melhora clínica (RUCKER et al., 2018).

Em 1952, o psiquiatra americano Charles Savage estudou o potencial terapêutico das psicoterapias assistidas por LSD para a depressão. A partir desse trabalho, o interesse pelo LSD só cresceu e rapidamente, os terapeutas experimentaram a substância como adjuvante da psicoterapia. Até a década de 1950, a psiquiatria baseava-se em dois modelos terapêuticos distintos: a terapia de choque (coma insulínico, lobotomias, eletrochoque e narcoanálise, por exemplo) que existia desde a década de 1930, e a psicanálise. A década de 1950 viria a quebrar esse paradigma ao abrir uma terceira via, a da psicofarmacologia, graças a dois tipos de substâncias muito diferentes, os neurolépticos e os psicodélicos. Se os primeiros eram administrados à maneira das drogas convencionais, para serem tomados todos os dias, os psicodélicos eram usados durante as sessões de psicoterapia mais ou menos frequentes. Eles pretendiam trazer memórias de volta aos pacientes, para permitir que eles tivessem o que os médicos chamavam de “revelações intuitivas” sobre si mesmos. Ao contrário de outros métodos envolvendo a administração de psicotrópicos que existiam até então, como a narcoanálise, os pacientes permaneceram conscientes durante toda a experiência e guardaram na memória tudo o que havia acontecido, o que permitiu nas sessões subsequentes, sem tomar LSD, discutir e integrar todos os elementos que surgiram durante a experiência (DUBUS, 2023).

No entanto, à medida que os psicodélicos se difundiram na sociedade em geral e o uso recreativo aumentou, alguns indivíduos relataram uma variedade de sintomas contínuos que ocorreram muito depois que as drogas deixaram o corpo. Isso passou a ser classificado como “Transtorno Perceptivo Persistente por Alucinógenos”. Outrossim, o uso antiético e encoberto de psicodélicos, juntamente com um endurecimento geral das atitudes sociopolíticas em relação ao uso de drogas, contribuíram para a decisão de colocar os psicodélicos na Tabela I da Convenção das Nações Unidas sobre Drogas de 1967. O uso médico cessou e as pesquisas diminuíram até a virada do milênio, desde quando houve um constante



renascimento do interesse clínico e acadêmico nas drogas psicodélicas (DA COSTA et al., 2022).

Neste contexto, este estudo teve como objetivo revisar a literatura científica vigente acerca da eficácia do uso do LSD e de outras drogas psicodélicas no tratamento de pacientes com transtornos psiquiátricos, especialmente transtorno depressivo maior (TDM), ansiedade, vício e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Além disso, o presente estudo buscou elucidar os mecanismos neurobiológicos envolvidos no uso das drogas psicodélicas e o modo como estas atuam no sistema neurológico a fim de propiciar uma discussão acerca da viabilidade e da segurança do uso dessas substâncias no tratamento de transtornos psíquicos.

2 METODOLOGIA

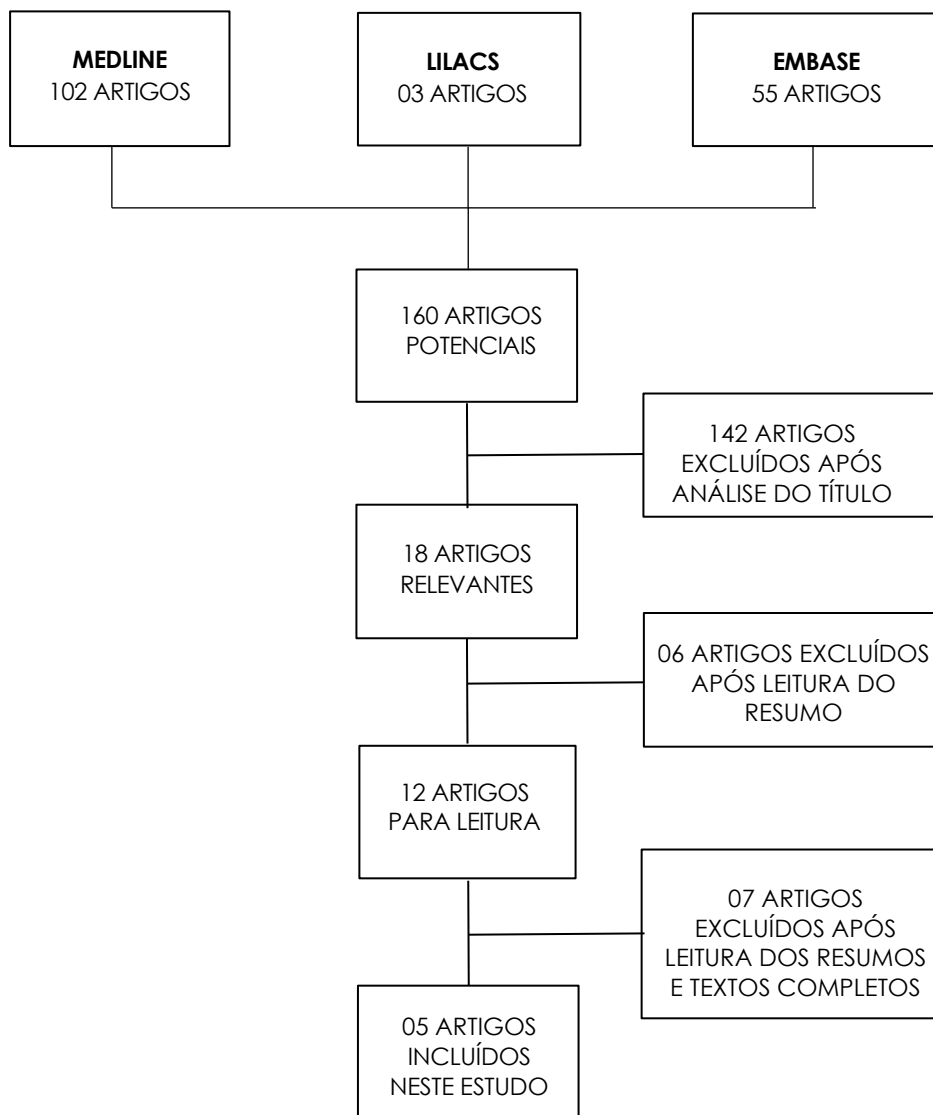
O presente estudo consiste em uma pesquisa bibliográfica de natureza qualitativa apresentada na forma de revisão narrativa. Esta abordagem tem como intuito a análise do material obtido através da organização e pela interpretação em relação ao seu atendimento ao objetivo da investigação.

As fontes utilizadas para a pesquisa foram as bases de dados bibliográficas: MEDLINE, via Pubmed; LILACS, via Portal BVS; e Embase, via Portal CAPES acesso CAFe. Foram usados os seguintes descritores/palavras-chave combinados através do operador booleano AND: "*lysergide acid diethylamide*", "*mental disorders*", "*psychedelic therapy*" e "*therapeutic use*".

Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2005 e 2023, ensaios clínicos cujo conteúdo estivessem em acordo com o objetivo da pesquisa. Artigos que não tiveram relação com o objetivo da pesquisa e duplicatas foram excluídos. A Figura 1 demonstra o fluxo de seleção que levou à inclusão dos nove artigos utilizados na presente revisão.



Figura 1 - Fluxograma referente ao processo de seleção bibliográfica.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais achados presentes nos estudos incluídos nesta revisão estão sumarizados no Quadro 1

QUADRO 1. Principais achados obtidos por meio dos artigos analisados.

AUTORES/ANO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
MORENO et al., 2006.	Ensaio clínico	pacientes com transtorno obsessivo compulsivo (TOC) resistente a tratamento (n=9).	Investigar a segurança e a utilidade de diferentes doses de psilocibina no tratamento de TOC resistente a tratamento.	Nove indivíduos com TOC resistente ao tratamento e nenhuma outra patologia psiquiátrica grave receberam até 4 doses diferentes (25, 100, 200, 300 mcg/kg de peso corporal) de psilocibina. Todas as dosagens obtiveram resultados de diminuição dos sintomas e não foram relatados efeitos colaterais graves.	Tanto doses baixas, quanto doses moderadas de psilocibina apresentam significativa eficácia no tratamento dos sintomas de transtorno obsessivo compulsivo e parecem não causar efeitos colaterais graves. Entretanto, o pequeno grupo abordado representa um fator limitante na busca por conclusões.
JOHNSON et al., 2014	Ensaio clínico	Pacientes com vício em tabaco (n=15)	Observar a eficácia do uso de psilocibina associado a psicoterapia no tratamento de pessoas com dependência química.	12 dos 15 (80%) participantes mantiveram abstinência de tabaco durante os 6 meses de tratamento com psilocibina. Nenhum evento clínico adverso foi registrado nesse período.	A psilocibina possui potencial terapêutico no tratamento de dependências químicas sem efeitos colaterais adversos aparentes, sendo necessários mais estudos para comprovar os achados.
PALHANO-FONTES et al., 2019.	Ensaio clínico randomizado e controlado	Pacientes com depressão resistente a tratamento (n=25), dos quais 14 receberam ayahuasca e 15 receberam placebo.	Investigar a eficácia do uso de ayahuasca no tratamento de pessoas com depressão resistente a tratamento.	Em comparação com o placebo, foi relatado que a ayahuasca teve efeitos antidepressivos significativos em todos os momentos. As taxas de resposta e remissão também foram maiores no grupo da ayahuasca.	O uso da ayahuasca no tratamento de transtorno depressivo resistente é uma possibilidade promissora devido aos resultados significantes apresentados no estudo.
GASSERR et al., 2014	Estudo piloto duplo-cego	Pacientes com ansiedade associada a doença com risco de vida (n=12), dos quais 7 tinham	Analisar a segurança e aplicabilidade da administração de LSD associada a psicoterapia no		Quando administrado com segurança em um ambiente psicoterapêutico metodologicamente rigoroso e supervisionado por um médico,



		diagnóstico de transtorno depressivo.	tratamento de transtornos de ansiedade.		o LSD pode reduzir a ansiedade, sugerindo que estudos controlados maiores são necessários.
DA COSTA, et al. 2022.	Ensaio clínico	Pacientes com transtornos por uso de álcool, nicotina e tabaco (n=15).	Observar a eficácia do uso de psilocibina em dependentes químicos.	O estudo demonstrou que duas a três doses moderadas a altas (20 e 30 mg/70 kg) de psilocibina em combinação com terapia cognitivo-comportamental (TCC) resultaram em taxas de abstinência tabágica substancialmente mais altas em 6 meses em comparação com o tratamento padrão (outros medicamentos para parar de fumar ou apenas TCC). No acompanhamento de 12 meses, 10 participantes (67%) foram confirmados como abstinentes ao fumo e 13 participantes (86,7%) classificaram suas experiências com psilocibina entre as cinco experiências mais pessoalmente significativas e espiritualmente significativas de suas vidas.	O uso terapêutico de psilocibina possui potencial significativo no tratamento de pacientes adictos.

Os psicodélicos clássicos são drogas psicoativas que incluem a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), psilocibina, ayahuasca e mescalina. Essas drogas são definidas pela sua capacidade de atuar como agonistas dos receptores da serotonina, particularmente nos receptores da serotonina 2A (5HT-1 e 5HT-2) e não possuem efeitos tóxicos no cérebro. Essa abordagem neurofisiológica refinada de seus mecanismos farmacológicos de ação é notável porque, ao contrário da maioria das drogas psiquiátricas, os psicodélicos não se destinam ao uso crônico. Em vez disso, algumas dessas drogas, que aumentam os níveis de serotonina, noradrenalina e dopamina, demonstraram possuir um potencial terapêutico excepcional de ação rápida quando administrados em pouquíssimas ocasiões em associação com psicoterapia para tratamento de transtornos mentais como depressão resistente a tratamento, ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo e vício (HOSANAGAR; CUSIMANO; RADHAKRISHNAN, 2021).

Nos estudos revisados nesse trabalho, foram realizados ensaios clínicos que obtiveram resultados significantes quanto ao uso de psicoativas no tratamento de transtornos mentais, como a diminuição de sintomas associados a essas condições sem grandes efeitos colaterais associados. Entretanto, não se pode firmar o tratamento com psicodélicos como adequado ao tratamento de transtornos mentais, uma vez que ainda se tem lacunas a serem elucidadas, como o tempo correto de tratamento, a dose necessária, bem como possíveis efeitos colaterais, além dos já comumente notados como aumento da pressão arterial, confusão, ansiedade e dores de cabeça (KAMAL et al., 2023).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos revisados nesse trabalho não contavam com amostras muito grandes e, dessa forma, ainda não podem ser estendidos para a população em geral, embora apresentem resultados promissores sobre o uso de drogas psicodélicas em transtornos mentais.

A partir dos estudos revisados, nos quais se analisaram os mecanismos neurobiológicos, a eficácia e os possíveis efeitos colaterais do uso do LSD e outras drogas psicoativas em pacientes com transtorno depressivo persistente, ansiedade, dependência química e transtorno obsessivo compulsivo, observa-se que ainda não foi delimitada, com clareza, a viabilidade dessa terapêutica, tendo em vista que certas variáveis não foram investigadas com maior propriedade. No entanto, há a necessidade de se aprofundarem os estudos a respeito desse tratamento medicamentoso, cujo potencial na melhora dos sintomas principais das condições analisadas é notável, podendo ampliar o acesso a uma melhor qualidade de vida para indivíduos acometidos com tais transtornos.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DA COSTA, Sabrina Correa et al. Psychedelic drugs for psychiatric disorders. **Journal of the Neurological Sciences** v. 440, p. 120332, 2022.
2. DUBUS, Zoe. L'émergence des psychothérapies assistées au LSD (1950-1970). **Annales Médico-psychologiques: Revue Psychiatrique**, v. 181, p. 96-100, 2023.
3. GASSER, Peter et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. **The Journal of nervous and mental disease**, v. 202 n. 7, p. 513-520, 2014.
4. HOSANAGAR, Avinash, CUSIMANO, Joseph, RADHAKRISHNAN, Rajiv. Therapeutic potential of psychedelics in the treatment of psychiatric disorders, part 1: psychopharmacology and neurobiological effects. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 82, n. 2, p. 61-63, 2021.
5. JOHNSON, Matthew W. et al. Pilot study of the 5-HT_{2A} agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. **Journal of psychopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 983-92, 2014.
6. KAMAL, Shubham et al. Role of psychedelics in treatment-resistant depression." **The Psychiatric clinics of North America**, v. 46, n. 2, p. 291-305, 2023.
7. MORENO, Francisco A. et al. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry** v. 67, n. 11, p. 1735-40, 2006.
8. PALHANO-FONTES, Fernanda et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. **Psychological Medicine**, v. 49, n. 4, p. 655-663, 2019.
9. RUCKER, James J H et al. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. **Neuropharmacology**, v. 142, p. 200-218, 2018.