



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Terapia Psicodélica**

## **Efeitos neurobiológicos das drogas recreativas**

**Catarina Loureiro Morais**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Joaquim Manuel Soares Cerejeira

**Covilhã, Maio de 2019**



# Agradecimentos

Aos meus pais, por possibilitarem que tudo isto se realizasse através do seu apoio incondicional, pela ajuda na revisão da tese, e por me ensinarem a olhar para o mundo além do preto e branco.

Ao Professor Doutor Joaquim Cerejeira, pela disponibilidade e por ter aceite o desafio de me orientar neste projeto.

E ao Vasco, por toda paciência e incentivo, e por me fazer acreditar sempre no melhor de mim.



# Resumo

**Introdução:** As drogas recreativas são cada vez mais procuradas por pessoas saudáveis, não só com o objetivo lúdico, mas também de melhorar a cognição e aumentar a criatividade. Estas drogas apresentam também um enorme potencial terapêutico como drogas serotoninérgicas e alucinogénias, apesar de terem sido negligenciadas devido à sua estigmatização social e política. Atualmente, voltam a emergir como terapias promissoras para vários distúrbios psiquiátricos como a depressão, a ansiedade e a adição, cujos tratamentos disponíveis, para além de não apresentar os resultados desejáveis em alguns pacientes, estão associados a vários efeitos adversos. Contudo, há que ter em consideração os perigos destas drogas e analisar os seus efeitos neurobiológicos. Esta revisão bibliográfica é focada, especialmente, nos efeitos e aplicações terapêuticas da Dietilamida do Ácido Lisérgico, devido à sua relevância histórica e clínica.

**Objetivos:** Rever a evidência científica existente sobre os aspetos neurobiológicos, aplicações clínicas, efeitos fisiológicos e segurança da Dietilamida do Ácido Lisérgico.

**Métodos:** Análise de artigos indexados na base de dados Pubmed e Google Scholar até março do ano 2019, utilizando as palavras-chave “*hallucinogens*”, “*lysergic acid diethylamide*” “*LSD and neurotoxicity*”, “*LSD and neurobiology*”, “*psychedelic therapy*”, “*microdosing LSD*”, “*LSD and pharmacology*”, etc.

**Resultados:** A Dietilamida do Ácido Lisérgico, agonista serotoninérgica com potenciais efeitos na plasticidade cerebral, pode ser administrada com segurança em ambientes controlados, aparentando ter propriedades ansiolíticas, antidepressivas e antiaditivas.

**Conclusão:** Os efeitos terapêuticos da Dietilamida do Ácido Lisérgico são promissores, tanto no desenvolvimento de novos fármacos, como ferramentas para o estudo neurobiológico de doenças psiquiátricas. No entanto estes resultados são muito preliminares, sendo imperativo que se realizem mais estudos de modo a avaliar a sua eficácia e toxicidade.

## Palavras-chave

Alucinogénios, LSD, psicadélicos, neurotoxicidade, neurobiologia



# Abstract

**Background:** Recreational drugs are increasingly sought after by healthy individuals, not only for entertainment purposes, but also to improve cognition and increase creativity. These drugs have an enormous therapeutic potential as serotonergic and hallucinogenic drugs, yet they have been neglected due to the social and political stigmatization. They are now emerging as promising therapies for various psychiatric disorders such as depression, anxiety and drug dependence, as the treatments available have not been showing desirable results and, in some patients, are associated with several adverse effects. However, the dangers linked to these drugs have to be considered and their neurobiological effects must be analyzed. This literature review focuses especially on the therapeutic applications of lysergic acid diethylamide due to its historical and clinical relevance.

**Objectives:** To review existing scientific evidence on the neurobiological aspects, clinical applications, physiological effects and safety of Lysergic Acid Diethylamide.

**Methods:** Analysis of articles indexed in Pubmed and Google Scholar databased by March 2019, using the keywords "hallucinogens", "lysergic acid diethylamide", "LSD and neurotoxicity", "LSD and neurobiology", "psychedelic therapy" microdosing LSD ", " LSD and pharmacology ", etc.

**Results:** Lysergic acid diethylamide, a serotonergic agonist with potential effects on neuroplasticity, can be safely administered in controlled settings, and studies suggest that it has antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects

**Conclusion:** The therapeutic effects of lysergic acid diethylamide are promising and useful to develop new therapeutic agents, while also being tools to better understand psychiatric disorders. These findings are preliminary and it's imperative for studies to be carried out, in order to evaluate their efficacy and toxicity.

## Keywords

Hallucinogens, LSD, psychedelic, neurotoxicity, neurobiology





# Índice

<b>Agradecimentos</b>	<b>iii</b>
<b>Resumo</b>	<b>v</b>
<b>Abstract</b>	<b>vii</b>
<b>Índice</b>	<b>ix</b>
<b>Lista de figuras</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de tabelas</b>	<b>xiii</b>
<b>Lista de acrónimos</b>	<b>xv</b>
<b>Introdução</b>	<b>1</b>
Metodologia	2
<b>Contextualização</b>	<b>3</b>
<b>Efeitos Neurobiológicos</b>	<b>5</b>
Efeitos do LSD em indivíduos saudáveis	7
<b>Efeitos Terapêuticos</b>	<b>13</b>
<b>Segurança e Tolerabilidade</b>	<b>16</b>
<b>Conclusão</b>	<b>19</b>
Perspetivas Futuras	20
<b>Referências bibliográficas</b>	<b>23</b>



# Lista de Figuras

Figura 1 Estrutura química do LSD

5



## Lista de Tabelas

Tabela 1 Resumo da evidência sobre os efeitos neurobiológicos do LSD em indivíduos saudáveis.	9
Tabela 2 Resumo da evidência sobre a investigação clínica com LSD.	15



# Lista de Acrónimos

LSD	<i>Lysergic Acid Diethylamide</i>
5HTA2	Serotonina A2
CIA	<i>Central Intelligence Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CPF	Córtex Pré-Frontal
LC	Locus Coeruleus
ATV	Área Tegmental Ventral
5HT	Serotonina
GABA	<i>Gamma-AminoButyric Acid</i>
PLC	<i>Phospholipase C</i>
DMN	<i>Default-Mode Network</i>
TrkB	<i>Tropomyosin Receptor Kinase B</i>
mTor	<i>Mechanistic Target of Rapamycin</i>
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
NMDA	N-metil D-Aspartato
MDMA	Metilendioximetanfetamina





# Introdução

No final do século 19 foram descritos pela primeira vez os efeitos da mescalina, um alucinogénio clássico, apesar das substâncias desta classe serem consumidas há mais de 5000 anos, em contexto religioso e até mesmo medicinal (1). O interesse pelo consumo destas substâncias resulta das suas propriedades psicotrópicas, podendo alterar a percepção da realidade, e até mesmo a visão sobre a vida e a morte (2).

Anos mais tarde, o autor Aldous Huxley solicitou ao psiquiatra Humphry Osmond, que investigava os efeitos psicomiméticos da mescalina, que supervisionasse a sua experiência psicadélica, que esteve na origem do seu famoso livro “The Doors of Perception” (3). Em conjunto tentaram atribuir um termo menos amplo do que alucinogénio, termo utilizado para esta classe de substâncias. Assim, Osmond sugeriu o termo “psicadélico”, combinando as palavras gregas “psykhe” (alma/mente) e “delein” (manifestação), realçando a capacidade dos psicadélicos para manifestar aspetos latentes da mente (4).

Os alucinogénios dividem-se em diferentes classes, com base no seu mecanismo de ação e estrutura química, apesar de todas estas classes partilharem a capacidade de originar alterações profundas da consciência, provocando mudanças agudas nos processos somáticos, cognitivos, perceptuais e emocionais. Assim, os alucinogénios incluem os psicadélicos, entactógenos, dissociativos e outros alucinogénios atípicos (5).

Os alucinogénios clássicos serotoninérgicos, ou psicadélicos, podem ser classificados conforme a sua estrutura química como fenilaminas e triptaminas. Por sua vez, as triptaminas podem ser divididas em triptaminas simples (Psilocibina, Dimetiltriptamina e Mescalina) ou ergolínicas, onde está incluído o LSD, em português conhecida pela Dietilamida do Ácido Lisérgico (6).

Após a descoberta do LSD, e por sua vez da serotonina (5-HT), os estudos focaram-se, especialmente, na confirmação da possível base serotoninérgica dos psicadélicos (7). Atualmente, esta ideia está comprovada, visto que os alucinogénios clássicos serotoninérgicos, tal como o nome indica, estimulam os recetores de serotonina A2 (5HT2A), especialmente aqueles localizados nas células piramidais neocorticais. A ativação destes recetores leva à libertação de glutamato, pelos aferentes talâmicos no córtex, reforçando o papel essencial das interações talamocorticais (8,9). Estas descobertas, levaram a comparações entre os efeitos dos alucinogénios clássicos e a psicose aguda, utilizando estas substâncias como uma ferramenta para o estudo dos estados alterados de consciência (10).

Apesar do público percecionar os alucinogénios como substâncias perigosas, estes apresentam um bom perfil de segurança e baixa toxicidade quando administradas num ambiente controlado, sendo que a psilocibina e o LSD são considerados menos tóxicos e prejudiciais do que a maioria das drogas lícitas e ilícitas (11).

Os efeitos psicotrópicos dos psicadélicos contribuem para o seu colossal consumo recreativo, mas o seu uso fora do contexto medicinal pode conferir alguns riscos. O facto destas substâncias serem proibidas na maioria dos países, impele a sua aquisição no mercado negro, onde a sua

origem é desconhecida, não existindo nenhum controlo da dose, qualidade e da substância que de facto está a ser adquirida (12,13)

Devido ao estigma social e político, a investigação clínica com psicadélicos foi posta de lado, até Rick Strassman recomeçar as suas pesquisas com Dimetiltryptamina em 1990 (14). Atualmente esta classe caminha novamente para o seu auge investigacional, havendo um interesse renovado no enorme potencial terapêutico destas drogas, nomeadamente na área da psiquiatria.

A maioria dos tratamentos farmacológicos disponíveis para as perturbações por uso de substâncias, ansiedade e perturbações do humor têm eficácia limitada, demoram algumas semanas para atingir o efeito desejado e frequentemente produzem reações adversas significativas, reforçando a importância da descoberta de novos tratamentos mais eficazes e com menos reações adversas. Vários estudos com alucinogénios clássicos, administrados em ambientes controlados, sugerem que estes têm efeitos ansiolíticos, antidepressivos e antiaditivos (11,15).

Devido ao seu extraordinário papel em áreas tão variadas como a medicina, química, antropologia, religião, arte e música, esta revisão abordará o composto singular que é o LSD, abordando os seus efeitos neurobiológicos, o seu potencial terapêutico, e perfil de segurança e tolerabilidade.

## **Metodologia**

Realizou-se uma revisão da literatura científica sobre o tema, através da plataforma PubMed, Google Scholar, entre outros. Para efetuar a pesquisa utilizaram-se palavras-chave como “hallucinogens”, “lysergic acid diethylamide” “LSD and neurotoxicity”, “LSD and neurobiology”, “psychedelic therapy”, “microdosing LSD”, “LSD and pharmacology”, etc. Foram incluídos todos os artigos relevantes, incluindo artigos científicos, artigos de revisão e meta análises, publicados até abril de 2019. Filtraram-se os artigos pelo idioma, incluindo na pesquisa aqueles publicados em inglês e português.

# Contextualização

O LSD foi descoberto em 1938, por Albert Hofmann, sintetizado a partir de um fungo do centeio, *Claviceps purpurea*, enquanto investigava derivados da ergolina nos laboratórios da empresa farmacêutica Sandoz. Mas foi apenas em 1943, que Hofmann descobre acidentalmente os seus potentes efeitos psicoativos, através de uma experiência que viria a ficar celeberramente conhecida pelo “Bycycle Day”. As propriedades psicomiméticas do LSD, rapidamente se tornam objeto de interesse psiquiátrico, pela indução de estados de psicose temporária e como adjuvante a vários tratamentos psicoterapêuticos (13). Alguns anos depois, é descoberta a serotonina (7) e reconhecida a sua semelhança estrutural ao LSD, sugerindo que a serotonina está envolvida em transtornos mentais, gerando assim um grande volume de estudos na área (16).

Apesar das grandes expectativas sobre o LSD, rapidamente começaram a surgir controvérsias. Vários psiquiatras autoadministravam-se com este fármaco, de forma a familiarizarem-se com os seus efeitos e conseguirem entender as sensações dos seus pacientes. No caso das controversas experimentações com LSD de Richard Alpert e Timothy Leary, psicólogos em Harvard, os seus estudos experimentais acabaram por levar ao abuso deliberado da substância entre colegas e alunos (14). A CIA e o exército dos Estados Unidos, também conduziram vários estudos secretamente, com o intuito de investigar o LSD como uma potencial técnica de espionagem e como arma química (17). Nessa altura, os estudos realizados ficavam aquém da metodologia científica ideal, sem condições controladas, criando espaço para a exploração de seres humanos e ganhos financeiros antiéticos (5).

Com o início da era psicadélica e crescimento do movimento contracultural nos anos 60, ocorre uma célere disseminação do seu uso para propósitos recreativos e religiosos, que tiveram um impacto negativo na opinião pública, essencialmente devido à sua má utilização, e obrigaram governos a restringir o seu uso e laboratórios e cientistas a alterar a sua estratégia. Apesar de toda problemática que envolvia a utilização do LSD, Hofmann escreve “The Problem Child”, onde reporta as suas experiências com essa substância e o mau uso que lhe foi dado fora do âmbito medicinal, terminando o seu prefácio com a seguinte expressão “in the future this problem child could become a wonder child” (13).

No contexto do escândalo da Talidomida, nos Estados Unidos da América foi aprovada legislação, “The Drug Amendments of 1962”, que passou a requerer provas da eficácia e segurança dos fármacos antes de serem aprovados pelo FDA, que frequentemente estabelece os padrões da investigação farmacêutica para o resto do mundo. Em 1970, o LSD foi classificado como uma droga de classe I no “Controlled Substance Act”, definida como uma droga com grande potencial de abuso, não aceite para uso médico. As novas regulamentações e a formalização da investigação farmacêutica acabaram por dificultar e suspender a maioria dos estudos científicos com psicadélicos (14,18).

Apesar do consumo recreativo, fora do contexto medicinal, ter continuado elevado até aos dias de hoje, houve um hiato na pesquisa científica deste alucinogénio de quase quatro décadas. Recentemente, o LSD volta a suscitar interesse na comunidade psiquiátrica, principalmente como um forte aliado à psicoterapia. O primeiro estudo moderno diz respeito à psicoterapia assistida com LSD para ansiedade associada a doenças potencialmente fatais (19,20), relembrando o episódio vivido pelo escritor inglês Aldous Huxley, a quem foi administrado LSD no seu leito da morte (13). Atualmente, na Suíça, a psicoterapia assistida com LSD é legalmente autorizada, mas é oferecida a pouquíssimos pacientes (6).

Novas problemáticas surgem adequadas à realidade atual, para além do uso recreativo, a nova tendência crescente, oriunda de Silicon Valley, é a microdosagem de substâncias psicadélicas. Esta consiste no consumo regular de pequenas quantidades de psicadélicos como o LSD, com o intuito de melhorar a performance, estimulando a criatividade, facilitando a resolução de problemas e alívio do stress, sem os efeitos alucinogénicos (21).

Sob a visão da nova metodologia na investigação científica, será possível comprovar muito do trabalho abandonado há vários anos e finalmente, retomar a busca das “Doors of Perception” (3).

# Efeitos Neurobiológicos

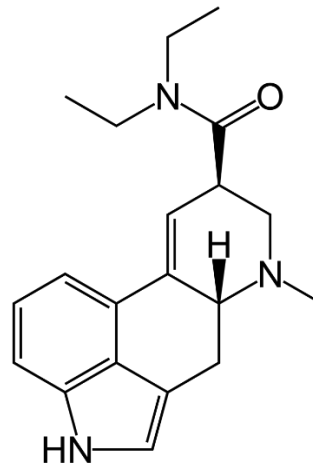


Figura 1 Estrutura química do LSD

O LSD-25, é uma ergolina semissintética derivada do ácido lisérgico, consistindo num composto indol com um anel tetracíclico (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ON<sub>3</sub>). Existem quatro isómeros do LSD, mas apenas o d-LSD tem propriedades psicoativas (22). É um dos psicadélicos mais potentes e de grande instabilidade, é muito sensível ao ar e luz e é normalmente estabilizado numa solução de ácido tartarato. Várias substâncias análogas e homólogas foram estudadas, apesar de que, na sua grande maioria, qualquer alteração da sua estrutura química causa uma atenuação da sua atividade (13,23).

As concentrações plasmáticas máximas são atingidas 1,5 horas após a administração oral e pode ser detetado no plasma sanguíneo até 12 a 24 horas após a administração, dependendo da dose. Por sua vez, os efeitos subjetivos do LSD atingem o seu pico 2,5 horas após a administração e duram cerca de 8 e 12 horas após a administração de 100 µg e 200 µg, respetivamente (24). Não existe evidência de tolerância aguda após uma dose única de LSD (24), apenas tem sido relatada tolerância com a administração diária repetida de LSD por 3 a 7 dias (25). Este fenómeno correlaciona-se com a regulação negativa do recetor 5HTA<sub>2</sub>, havendo uma diminuição desses recetores (26,27). Em humanos, a tolerância cruzada do LSD ocorre apenas com a mescalina (28) e a psilocibina (29). O LSD não causa a indução do fos, consistindo com os relatos de que os alucinogénios não causam dependência (30).

Este psicadélico é dotado de um incógnito e pleiotrópico mecanismo de ação. Atua primariamente como agonista serotoninérgico, mas também exerce efeito sobre recetores adrenérgicos, dopaminérgicos e sistema glutaminérgico (8,31). Distintivamente dos outros psicadélicos, o LSD liga-se aos recetores adrenérgicos e dopaminérgicos em concentrações submicromolares (32).

O LSD demonstra uma forte seletividade e singular ligação com o recetor de 5HTA<sub>2</sub>, responsável pelos seus efeitos psicoativos (33-36), facto corroborado pelo bloqueio completo dos seus

efeitos subjetivos após o pré e pós tratamento com o antagonista do recetor 5HTA2, Cetanserina (37,38). É um recetor acoplado à proteína G, particularmente denso nas dendrites apicais das células piramidais do córtex pré-frontal (CPF) (39), mas é amplamente expresso no cérebro, nomeadamente no neocórtex, tálamo, locus coeruleus (LC) e área tegmental ventral (ATV) (40). Esta substância tem uma surpreendente potência in vivo, excedendo o que seria de esperar da sua afinidade/atividade intrínseca nos recetores 5HTA2 (41), o que reforça a necessidade de mais estudos que identifiquem as vias de sinalização para a sua ação. Assim, apesar do papel-chave da interação entre os sistemas 5HT e glutamato, esta ainda não é bem clara. A estimulação do recetor 5HT2A leva ao aumento da atividade glutaminérgica, sobretudo no CPF, modulando áreas subcorticais a jusante, resultando em alterações generalizadas na excitabilidade neuronal que se traduzem em efeitos notáveis no processamento sensorial e cognitivo (10,40).

Além disso, denotando um papel menos importante, os alucinogénios reduzem os potenciais de ação das células no núcleo dorsal da rafe (42), através de um mecanismo indireto mediado pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), resultando numa diminuição da libertação serotoninérgica nas suas projeções (43). As células da rafe do mesencéfalo enviam projeções serotoninérgicas para todo o prosencéfalo, incluindo o CPF (44). Os núcleos da rafe fazem parte do sistema de ativação reticular do tronco encefálico, essencial para manter o estado de consciência, controlando o estado de vigília e atenção, pois, à medida que um indivíduo se torna sonolento, a taxa de despolarização diminui ou cessa completamente (40). Todas as informações sensoriais recebidas, incluindo as projeções serotoninérgicas provenientes da rafe, são processadas no tálamo, moduladas pelo núcleo reticular talâmico através de feedback negativo (45,46). Este núcleo controla a qualidade da informação que afluí no córtex através das suas entradas GABAérgica inibitórias para todos os outros núcleos talâmicos, auxiliando na organização da atividade em núcleos talâmicos específicos de acordo com as características do input sensorial e das exigências dos processos atencionais (47). Além do tálamo, tanto o LC como ATV também recebem informações da rafe. Por sua vez, o LC, responsável pelos efeitos simpaticomiméticos, envia projeções noradrenérgicas para o tálamo e o córtex (45). A administração sistémica de LSD, suprime a atividade basal do LC concomitante a um aumento da resposta a estímulos externos sensoriais. Dessa forma, eventos ou objetos que seriam normalmente banalizados, começam a ser percebidos com um novo interesse (48). A estimulação de recetores  $\alpha_1$ -adrenérgicos no córtex despolariza células piramidais, partilhando uma via de fosfolipase C (PLC) acoplada a Gq comum ao recetor 5HT2A. As células da ATV são despolarizadas pela ativação dos recetores 5HT2A, o que potencialmente leva à libertação aumentada de dopamina no córtex (10).

Em suma, os alucinogénios vão aumentar a excitabilidade das células piramidais corticais. Enquanto isso, há uma libertação de glutamato pelos aferentes talâmicos nos campos neuronais corticais, independentemente de um input sensorial apropriado. Assim, as células piramidais tornam-se hiperexcitáveis, levando a que os efeitos extracelulares do glutamato sejam potenciados (49). Devemos então considerar que os efeitos alucinogénios derivam de alterações

marcantes nos sistemas ativadores do tronco encefálico ascendente, distúrbios na função talâmica, e mudanças tanto na excitabilidade das células corticais como em interações corticocorticais.

## Efeitos do LSD em indivíduos saudáveis

Os efeitos psicotrópicos são bastante imprevisíveis, pois além de serem dependentes da dose, a experiência estará altamente sujeita ao humor e expectativas do indivíduo (*set*) e do ambiente em que ocorre a administração (*setting*), fundamentais para a intensidade e natureza qualitativa da resposta. Ou seja, para além da variabilidade interpessoal, o mesmo indivíduo pode experimentar diferentes respostas à mesma droga em diferentes ocasiões (50).

Estes efeitos incluem alterações de humor, na percepção e na cognição, acompanhadas da ocorrência de alucinações visuais e auditivas (51). Especialmente em doses elevadas, podem até ocorrer profundas alterações do estado de consciência, percebidas como experiências místicas e transcendentais (52). Esta imprevisibilidade é responsável pelas conhecidas bad trips, que ocorrem com o uso recreativo desta droga (53).

Vários estudos de ressonância magnética tentam correlacionar estes efeitos com a atividade neuronal. Foi concluído que o LSD expande seletivamente a conectividade global no cérebro, inclusive entre redes que usualmente estão dissociadas, comprometendo a organização modular do cérebro e a integridade do *Default-Mode Network* (DMN) e, simultaneamente, as fronteiras perceptuais entre o eu e o ambiente (54). Tais alterações, particularmente na junção temporoparietal e no córtex insular, bem como a diminuição da conectividade do parahipocampo com o córtex retroesplial, correlacionam-se com os relatos subjetivos da dissolução do ego, ou ego-death. A dissolução do ego refere-se a uma perda completa da identidade pessoal subjetiva, ou seja, há uma desintegração do senso de possuir um "eu" ou uma identidade que é diferente dos outros e do ambiente (55,56).

Verifica-se também, um aumento significativo da conectividade talamocortical funcional, facilitando a excitabilidade cortical. A conectividade funcional entre o tálamo e o giro fusiforme direito e a ínsula correlacionam-se significativamente com as alucinações subjetivas auditivas e visuais, respetivamente (57). Denota-se, assim, um aumento do fluxo sanguíneo no córtex visual e diminuição do poder oscilatório da onda alfa, correlacionados com as alucinações visuais (56). O LSD prejudica o desempenho inibitório, conseqüente à diminuição do processamento inibitório mediada pelo córtex pré-frontal hipocampal, o que subsequentemente promove a formação de imagens visuais induzidas por LSD (58). Resulta também numa diminuição significativa da reatividade da amígdala esquerda e do córtex pré-frontal medial direito, induzida pelo LSD durante a apresentação de estímulos assustadores, sugerindo o modelamento das regiões cerebrais que medeiam o processamento emocional (59).

O LSD também induz a geração e atribuição de relevância pessoal a estímulos anteriormente sem significado nas estruturas da linha média cortical (38).

Apesar da sua relevância clínica, a neuroquímica e substratos anatômicos, que possibilitam a vivência de experiências significativas, são ainda muito desconhecidos. A personalidade é relativamente estável ao longo da idade adulta, mas estas experiências introspectivas, a par de algumas vivências com alto significado pessoal, podem ter um impacto duradouro em alguns traços centrais da personalidade, bem como influências positivas no humor, atitudes e comportamento (60,61).

Este enteógeno também aumentou os sentimentos de proximidade, abertura, confiança, sugestibilidade (vivacidade da imaginação), sociabilidade e empatia emocional (62,63). Curiosamente, o LSD aumentou a resposta emocional à música e ao seu significado, fornecendo uma base científica para a ideia subjetiva de que os psicadélicos melhoram a apreciação da música (64,65).

Resumidamente, em ambiente controlado, os efeitos agudos do LSD englobam um sentimento de êxtase, sinestesia audiovisual, alteração da percepção, desrealização, despersonalização, alucinações (de olhos abertos e fechados), distorções visuais, e experiências místicas (51,66,67).

Estudos com animais demonstraram que os psicadélicos serotoninérgicos aumentam a neuritogênese, espinhogênese e sinaptogênese. Estas alterações na estrutura neuronal parecem resultar da estimulação das vias de sinalização TrkB, mTOR e 5HT2A. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) parece estar envolvido no aumento do número e função das sinapses, característica partilhada pela Cetamina. Além disso, a potência psicoplastogénica dos psicadélicos, correlaciona-se com a sua afinidade para o recetor 5HT2A (uma maior afinidade de ligação a 5HT2A geralmente prediz efeitos psicoplastogénicos mais potentes) (68).

Assim, além de produzir efeitos moleculares e comportamentais agudos, o LSD, quando administrado cronicamente, parece produzir mudanças duradouras na expressão génica, aumentando genes precoces associados à plasticidade (69), e dessa forma, promovendo a plasticidade neural estrutural e funcional em neurónios corticais, o que, por sua vez, pode levar a mudanças no comportamento (68,70).

Existe a necessidade de caracterizar melhor os genes afetados agudamente pelo LSD, pois estes não só estão relacionados ao mecanismo agudo de ação do LSD, como também podem refletir o início de processos neuroadaptativos de longo prazo, que se refletem em mudanças comportamentais. Além disso, a compreensão desses mecanismos pode levar à identificação de novas metas para o tratamento e compreensão dos processos patofisiológicos dos transtornos mentais.



Tabela 1 Resumo da evidência sobre os efeitos neurobiológicos do LSD em indivíduos saudáveis.

Referências	Desenho do estudo	Resultados
<i>Schmid et al, 2015</i> (51)	LSD (200 µg) p.o. Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=16 NCT01878942	Alterações na consciência no 5D-ASC; efeitos subjetivos na AMRS, ARCI e VAS; investigador observou distanciamento da realidade, felicidade e ausência de pensamentos paranoides; aumento das concentrações de cortisol, prolactina, ocitocina e epinefrina; Aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura corporal e diâmetro da pupila; efeitos adversos agudos e subagudos.
<i>Dolder et al, 2016</i> (63)	LSD (200 µg) p.o. Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=16 NCT01878942	Efeitos subjetivos na AMRS; Diminuição do reconhecimento de rostos com medo no FERT; Aumento da empatia emocional, diminuição da empatia cognitiva no MET; aumento da orientação pró-social no SVO;
<i>Dolder et al, 2016</i> (63)	LSD (100 µg) p.o. Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=24 NCT02308969	Efeitos subjetivos com curvas efeito-tempo, e dose-resposta, na AMRS e VAS; Diminuição do reconhecimento de rostos com medo e tristes no FERT; Aumento da empatia emocional, diminuição da empatia cognitiva no MET; aumento da orientação pró-social no SVO; Aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura corporal e diâmetro da pupila.
<i>Dolder et al, 2017</i> (24)	LSD (200 µg) p.o. Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=16 NCT01878942	Aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura corporal e diâmetro da pupila.
<i>Dolder et al, 2017</i> (24)	LSD (100 µg) p.o. Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=24 NCT02308969	Aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura corporal e diâmetro da pupila.

<b>Liechti et al, 2017 (52)</b>	LSD (200 µg) p.o. Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=16 NCT01878942	Indução de experiências místicas no MEQ.
<b>Mueller et al, 2017 (59)</b>	LSD (100 µg) p.o. Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=24 NCT02308969	Alterações da consciência e dose-resposta, no 5D-ASC.
<b>Mueller et al, 2017 (57)</b>	LSD (100 µg) p.o. Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=24 NCT02308969	Diminuição da reatividade da amígdala durante RMN <i>BOLD</i> em resposta a rostos com medo. (n=20)
<b>Schmidt et al, 2017 (58)</b>	LSD (100 µg) p.o. Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=24	Aumento da conectividade talamocortical durante <i>rsfMRI</i> . (n=20)
<b>Carhart-Harris et al, 2015 (62)</b>	LSD (100 µg) p.o. Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=24	Desempenho inibitório prejudicado e alteração da ativação para-hipocampal durante RMN <i>BOLD</i> em resposta a <i>GO/NO-GO</i> .
<b>Carhart-Harris et al, 2015 (62)</b>	LSD (40-80 µg) i.v. Não randomizado Ocultação simples Controlado por placebo n=10	Aumento da vivacidade/realismo da imaginação no CIS; sem mudança na vivacidade das imagens mentais no MIT.
<b>Kaelen et al, 2015 (66)</b>	LSD (40-80 µg) i.v. Não randomizado Ocultação simples Controlado por placebo n=10	Aumento da resposta emocional à música na <i>Geneva emotional music scale</i> .

<b>Carhart-Harris et al, 2016 (61)</b>	LSD (75 µg) i.v Não randomizado Ocultação simples Controlado por placebo n=20	Alterações na consciência no 5D-ASC; desorganização cognitiva, ilusão, paranoia no PSI; aumento do otimismo e do traço de abertura, 14 dias após a administração.
<b>Kaelen et al, 2016 (65)</b>	LSD (75 µg) i.v Não randomizado Ocultação simples Controlado por placebo n=20	Interação da música e do LSD na conectividade funcional do córtex visual parahipocampal visualizado em <i>rsfMRI</i> com e sem música. (n=12)
<b>Lebedev et al, 2016 (60)</b>	LSD (75 µg) i.v Não randomizado Ocultação simples Controlado por placebo n=20	Aumento acentuado da entropia agudamente, antecipa o aumento do traço de abertura 14 dias depois, observado em <i>rsfMRI</i> com e sem música. (n=12)
<b>Carhart-Harris et al, 2016 (56)</b>	LSD (75 µg) i.v Não randomizado Ocultação simples Controlado por placebo n=20	Aumento do fluxo sanguíneo no córtex visual e diminuição do poder oscilatório da onda alfa; aumento da conectividade no córtex visual correlacionada com alucinações; diminuição da conectividade do parahipocampo com o córtex retrosplenial correlaciona-se com a dissolução do ego. Durante <i>rsfMRI</i> , técnicas de imagem: ASL, MEG (n=15)
<b>Roseman et al, 2016 (67)</b>	LSD (75 µg) i.v Não randomizado Ocultação simples Controlado por placebo n=20	Atividade do córtex visual primário com olhos fechados similar ao processamento de entradas visuais espacialmente localizadas, durante <i>rsfMRI</i> (n=10)
<b>Tagliazucchi et al, 2016 (55)</b>	LSD (75 µg) i.v Não randomizado Ocultação simples Controlado por placebo n=20	Conetividade global aumentada, durante a dissolução do ego, observado em <i>rsfMRI</i>
<b>Speth et al, 2016 (54)</b>	LSD (75 µg) i.v Não randomizado Ocultação simples Controlado por placebo	Diminuição do tempo mental despendido no passado, associado à diminuição da conetividade funcional em estado de repouso no DMN (integridade), durante

	n=20	<i>rsfMRI</i> , com referências linguísticas para os espaços mentais relacionados com o passado, presente e futuro.
<b>Preller et al, 2017 (38)</b>	LSD (100 µg) p.o. Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=25 NCT02451072	Maiores efeitos positivos que negativos; A Cetanserina bloqueou as alterações da consciência e os efeitos positivos induzidos por LSD no 5D-ASC e PANAS; música sem significado pessoal mais significativa; Aumento das áreas cerebrais frontais medial e lateral no sinal <i>BOLD</i> para música sem significado vs. com significado. (n=22)

*AMRS*, Adjective Mood Rating Scale 5D-ASC; *ARCI*, Addiction Research Center Inventory; *ASL*, Arterial Spin Labeling; *BOLD*, Blood Oxygen Level-Dependent; *CIS*, Creative Imagination Scale 5D-ASC, 5 Dimensions of Altered States of Consciousness Scale, *FERT*, Face Emotion Recognition Task; *MET*, Multifaceted Empathy Test; *MEG*, Magnetoencephalography; *MEQ*, Mystical Experience Questionnaire; *MIT*, Mental Imagery Test; *PANAS*, Positive and Negative Affect Scale; *PSI*, Psychotic States Inventory; *rsfMRI*, resting state functional Magnetic Resonance Imaging; *SVO*, Social Value Orientation Test; *VAS*, Visual Analog Scale

# Efeitos Terapêuticos

Os primeiros estudos realizados entre 1950 e 1970, indicavam que o LSD aparentava ter propriedades antidepressivas e ansiolíticas. Assim, nos seus primórdios as qualidades únicas do LSD eram aplicadas em psiquiatria, principalmente como um adjuvante à psicoterapia, funcionando como um antidepressivo, ansiolítico e antiaditivo, um auxílio ao tratamento da esquizofrenia, e ainda como um meio para modelar a psicose (71). O LSD também foi estudado como um potenciador da criatividade e resolução de problemas em voluntários saudáveis, remetendo-nos para a tendência atual da microdosagem de LSD em indivíduos saudáveis, com o intuito de melhorarem a sua performance no âmbito profissional (21,72).

No entanto, estes estudos padeciam de várias deficiências metodológicas, sendo necessária uma replicação destes. Ainda assim, a pesquisa dessa época serve como uma métrica valiosa para o interesse inicialmente gerado pelo LSD. Apenas recentemente se começaram a realizar estudos controlados por placebo, utilizando escalas psicométricas validadas.

Na altura, a psicanálise era a abordagem teórica e terapêutica dominante, refletindo-se no uso terapêutico dos psicadélicos com o objetivo de diminuir os mecanismos de defesa psicológicos, de forma a que conflitos pessoais sejam colocados em evidência para serem trabalhados com um terapeuta. Após a revolução cognitiva e os desenvolvimentos farmacológicos significativos na psiquiatria, a sua influência diminuiu significativamente, dando lugar à psicologia cognitiva baseada em evidência, na qual se fundamenta a terapia cognitivo-comportamental (4). Vários estudos sobre psicoterapia assistida por psicadélicos utilizam terapias não baseadas em evidência, dificultando as comparações entre eles.

Após cerca de 40 anos num hiato investigacional, o primeiro estudo humano com controlo placebo avaliou os efeitos do LSD em pacientes com ansiedade associada a doenças somáticas graves. Após administração de duas doses de LSD (200 µg i.v) em pacientes com ansiedade associada a doenças potencialmente fatais, num ambiente psicoterapêutico, metodologicamente rigoroso e medicamente supervisionado, houve uma redução da ansiedade durante dois meses (19). Um ano após o estudo, concluiu-se que os benefícios encontrados foram mantidos durante os 12 meses. Os participantes relataram experiências introspectivas, catárticas e interpessoais, acompanhadas por uma redução na ansiedade e um aumento na qualidade de vida. A análise das experiências subjetivas sugere o acesso facilitado às emoções, o confronto com a ansiedade e preocupações anteriormente desconhecidas e intensas experiências emocionais. Estas experiências levam a uma reestruturação da confiança emocional da pessoa, compreensão situacional, hábitos e visão do mundo (20). No entanto, o grupo placebo de controlo era muito pequeno para estabelecer comparações estatísticas com o grupo de tratamento. Está a ser realizado, na Suíça, um estudo maior que avalia os efeitos do LSD em pacientes que sofrem de ansiedade associada a doença somática grave e transtorno de ansiedade (NCT03153579).

O LSD como tratamento para o transtorno do uso de álcool foi bastante bem estudado. Uma meta-análise recente de seis estudos em dupla ocultação, controlados por placebo, relatou que indivíduos que receberam uma dose única de LSD no contexto do tratamento do alcoolismo apresentaram significativamente redução do abuso de álcool no acompanhamento inicial em comparação com pacientes que receberam tratamentos de controlo não-psicadélicos (73).

Um estudo também apontou para uma indução da remissão e diminuição da cefaleia em salvas de forma mais eficaz do que os medicamentos convencionais (74). No entanto, nenhum estudo controlado foi ainda realizado.

Com a administração num ambiente controlado, os efeitos subjetivos do LSD foram predominantemente positivos. Apesar de todos os participantes terem experimentado os seus efeitos positivos, alguns também sentiram efeitos negativos transitórios. Profunda ansiedade ou pânico não foram experienciados, e sedação farmacológica não foi necessária (51).

O LSD provocou sentimentos de felicidade, confiança, proximidade com os outros, aumentou a empatia emocional e afetou o reconhecimento de rostos tristes e com medo. Também aumentou o desejo de estar com outras pessoas, com aumento do comportamento pró-social. Verificou-se ainda, que uma dose de 200 µg de LSD provocou mais efeitos do que uma dose de 100 µg, consistente com a dose de 200 µg atualmente usada em psicoterapias assistidas por LSD na Suíça (19,20). Estes efeitos agudos no processamento emocional e na sociabilidade podem ser úteis para a psicoterapia assistida pelo LSD. No entanto, o LSD também prejudicou a identificação de emoções complexas (51,63).

A música também tem sido tipicamente usada em psicoterapia assistida pelo LSD, visto os seus efeitos interativos. O LSD melhorou a resposta emocional à música e produziu maiores sentimentos de admiração e transcendência (64).

Questiona-se se grande parte do valor do LSD reside na sua capacidade de proporcionar uma experiência mística, de transcendência, autorrealização e autoaceitação. Este estado alterado de consciência faz jus ao termo enteógeno atribuído a estes compostos, e parece ter efeitos positivos duradouros e profundos nos indivíduos. Apesar de este efeito ser atingido usualmente com doses mais altas, pode ocorrer independentemente da dose, especialmente se o set e setting forem otimizados para tal (52,60,75). É exatamente esta imprevisibilidade que dificulta a pesquisa clínica com alucinogénios, como no estabelecimento de valores de referência. Com a ajuda do psiquiatra, os pacientes conseguiram reavaliar os seus sistemas de valores, identificando as falhas que culminaram em comportamentos prévios. Com o ganho de abertura e compreensão alterada, o paciente tenta melhorar e alterar os erros anteriores (1).

A administração controlada de LSD em indivíduos saudáveis aumentou os traços de personalidade de otimismo e abertura, 2 semanas após a administração, causando redução na ansiedade e no pensamento delirante (61). Os indivíduos que apresentaram tanto os maiores estímulos de dissolução de ego induzidos pelo LSD durante a audição musical, como maior entropia cerebral em áreas frontais, tiveram também os melhores resultados no aumento do sentimento de abertura (60).

À semelhança da cetamina, o novo antidepressivo de ação rápida (76), os efeitos clínicos antidepressivos e ansiolíticos dos psicadélicos serotoninérgicos clássicos podem resultar da sua capacidade para promover plasticidade estrutural e funcional em neurónios corticais pré-frontais. As mudanças estruturais induzidas pelos psicadélicos parecem resultar da estimulação das vias de sinalização TrkB, mTOR e 5HT2A. Apesar dos alvos moleculares da cetamina e dos psicadélicos serem diferentes (receptores NMDA e 5HT2A), ambos parecem causar efeitos a jusante semelhantes na plasticidade estrutural, através da ativação do mTOR. O facto de a Cetamina ter propriedades aditivas, enquanto muitos dos psicadélicos clássicos não o terem, justifica o valor da investigação destes para a descoberta de novos psicoplastogénicos (68). Além disso, tais compostos podem ser críticos para resolver o debate de longa data sobre se os efeitos subjetivos dos psicadélicos são necessários para os seus efeitos terapêuticos (77).

Em comparação com outras substâncias ilícitas, estudos epidemiológicos indicam que o uso de alucinogénios clássicos está associado à diminuição do sofrimento psicológico agudo, pensamentos suicidas e tentativas de suicídio (75).

Na sua generalidade, baixas taxas de efeitos colaterais foram relatadas em estudos que aderiram às diretrizes de segurança. Mais estudos são necessários para determinar como esses resultados podem ser transferidos para a prática clínica.

Tabela 2 Resumo da evidência sobre a investigação clínica com LSD.

Estudo	Desenho	Resultados
<i>Gasser et al, 2014</i> (20) <i>Gasser et al, 2015</i> (19)	LSD (200 µg) p.o. com psicoterapia Randomizado Dupla ocultação Controlado por placebo n=12	Reduções significativas nos resultados do <i>State-Trait Anxiety Inventory</i> , 2 meses após administração, com resultados mantidos 12 meses depois, com aumento na qualidade de vida reportada.
<i>Krebs et al, 2012</i> (73)	LSD (200-800 µg) p.o. com aconselhamento Meta-análise de seis estudos clínicos randomizados e controlados por placebo n= 536	Após uma dose de LSD, em contexto de tratamento do alcoolismo, os indivíduos exibiram reduções significativas no consumo de álcool, no seguimento inicial.

## Segurança e Tolerabilidade

O LSD é reconhecido como uma substância fisiologicamente segura quando administrado em doses moderadas (50 a 200 µg), especialmente em ambientes controlados, com apenas elevações modestas da pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura corporal observada (24,51). Apesar do uso indevido do LSD e outros alucinogénios, estes não são substâncias que causam dependência, nem levaram ao uso compulsivo de drogas, abstinência ou a autoadministração quando testado em animais (10). A evidência sugere que os psicadélicos clássicos, como o LSD, têm muito melhor perfil de segurança do que outras drogas aditivas e menos efeitos simpaticomiméticos do que estimulantes, como o MDMA (78).

Com uma substância tão potente como o LSD, é de extrema importância uma correta dosagem. A dose limite para efeitos simpaticomiméticos mensuráveis em humanos é de 0,5 a 1,0 µg / kg de LSD per os, sendo estes efeitos similares com uma dose 100 ou 200 µg (24,79).

As alterações autonómicas refletem uma estimulação de ambos os ramos do sistema nervoso autónomo. A estimulação simpática geralmente predomina no quadro e é evidenciada, na maioria dos indivíduos, por pupilas midriáticas e aumentos leves a moderados da frequência cardíaca e pressão arterial, mais inconsistentemente pode provocar hiperglicemia e, raramente, hipertermia e taquipneia. Ainda assim, existem grandes variações individuais, sendo que a estimulação parassimpática pode sobrepor-se causando bradicardia e hipotensão. Os efeitos parassimpáticos manifestam-se frequentemente através da diaforese e sialorreia; náuseas podem ocorrer, mas a emese é atípica (24,51,80). A maioria dos efeitos somáticos atribuídos ao LSD, principalmente aqueles relatados em estudos menos metodologicamente sofisticados, podem ser secundários à reação psicológica causada pela droga (81).

Os efeitos adversos agudos ocorrem até 10 a 24 horas após a administração de LSD e incluem dificuldade na concentração, cefaleias, tonturas, falta de apetite, xerostomia, náusea, desequilíbrio e sensação de exaustão; esta sensação e as cefaleias podem durar até 72 horas (51). Nenhuma reação adversa grave foi relatada em estudos modernos de LSD (51,63,64), corroborando a visão de que o LSD é relativamente seguro quando usado em ambiente médico e de acordo com as diretrizes de segurança (75).

A nível hormonal, o LSD aumentou agudamente as concentrações plasmáticas de cortisol (75), prolactina, ocitocina e epinefrina (47,51).

Visto que o LSD não é fisiologicamente tóxico, o seu consumo recreativo, fora do contexto medicinal, poderá, ainda assim, apresentar outros tipos de perigos. É importante salientar que um dos maiores perigos do consumo recreativo de LSD reside no uso de preparações de origem desconhecida. À partida, estas preparações de LSD acessíveis no mercado negro não são fidedignas em relação à sua dose, qualidade e podem até mesmo ser vendidas outras substâncias ou análogos do LSD, com uma farmacologia e perfil de risco diferentes deste (13,32).



Assim, a sua administração, especialmente em ambientes não supervisionados, poderá exibir certos riscos psicológicos. Visto o peso do set e do setting, potência e instabilidade deste composto, em vez da característica sensação de êxtase e de uma experiência transcendente, por vezes o indivíduo torna-se agitado e desorientado, exibindo sentimentos de ansiedade, pânico e paranoia, as vulgarmente chamadas bad trips (75). Ainda assim, as bad trips raramente foram associadas a mortes acidentais e suicídios.

As mortes atribuídas ao LSD descritas na literatura são dúbias, visto serem necessárias doses massivas para causar a overdose. Existem também, fortes indícios de que estas mortes tenham sido erroneamente associadas ao LSD. Após uma análise minuciosa da literatura científica, investigadores concluíram que o LSD não tem a toxicidade relatada, sendo que as prováveis causas destas fatalidades foram atribuídas a outras drogas psicoativas substituídas por LSD (p.e. o 25i-NBOMe, tem fortes efeitos na regulação da temperatura corporal a nível do sistema nervoso central, podendo causar hipertermia extrema) e a restrições físicas excessivas, em que indivíduos com agitação psicológica, após doses padrão de LSD, foram colocados em posições de restrição física máxima pela polícia, provocando colapso cardiovascular fatal (82).

O mesmo se aplica para as sequelas psicológicas e sintomas psicóticos contínuos relatados após consumo de LSD, pois para além de muito raros, estes casos podem estar relacionados com a predisposição pessoal ou familiar para transtornos psicóticos. Não existe evidência que comprove a ocorrência e persistência rotineira de outras complicações, em pessoas saudáveis que consomem LSD num ambiente familiar (1,82).

Uma potencial complicação psiquiátrica é a Perturbação Persistente da Percepção por Alucinogénios (flashbacks), que se caracteriza pelo aparecimento espontâneo e recorrente das alterações da percepção provocadas pelo LSD, após várias semanas ou meses de abstinência. Apesar da sua baixíssima prevalência, sendo esta maior em consumo recreativo, estes “flashbacks” podem durar anos após a interrupção do consumo, com tendência a diminuir a sua frequência, duração e intensidade ao longo do tempo de abstinência (83).

Nas últimas décadas, tem-se assistido a um decréscimo destes eventos adversos até mesmo fora do contexto investigacional e clínico, provavelmente devido ao uso exponencial de menores doses no mercado negro e ao acesso a informação mais precisa pelos utilizadores.

Após a associação da Talidomida a milhares de defeitos congénitos e mortes de crianças, houve um alarmismo geral por parte do público, em parte fomentado pelo sensacionalismo dos média, agravado por um estudo que aclamava que o LSD estava também associado a danos cromossómicos. No entanto, estas afirmações precoces e descontextualizadas foram posteriormente refutadas, não tendo sido possível replicar estes danos in vivo em humanos. Estudos empíricos não mostraram evidência de efeitos teratogénicos, mutagénicos ou carcinogénicos em humanos (84).

Assim, vários estudos se focaram em desvendar se realmente o LSD causa efeitos neuropsicológicos residuais, em usuários crónicos, e apesar dos inúmeros vieses, a revisão destes aponta para o facto das previsões iniciais parecerem injustificadas, apontando para efeitos inexistentes, ou se presentes, modestos (85).

Dado o interesse renovado em psicadélicos, é importante alertar para as limitações metodológicas substanciais, sendo fulcral uma triagem atenta da pesquisa clínica (82).

## Conclusão

A descoberta do LSD por Hoffmann, mesmo que acidental, gerou grandes expectativas na comunidade científica sobre o seu uso no campo da psiquiatria, designadamente no que concerne à vertente terapêutica e investigacional. No entanto, os seus efeitos psicotrópicos levaram à sua exponencial disseminação junto da comunidade para uso recreativo, que, rapidamente originou o seu mau uso e conseqüentemente a estigmatização social e política, tendo culminado com a sua proibição (14). Assim, o verdadeiro potencial deste e de outros alucinogénios permanece desconhecido.

Atualmente, a evidência indica-nos que os psicadélicos alteram a conectividade da rede cerebral e facilitam a desintegração da DMN, produzindo uma hiperconectividade entre regiões do cérebro que permitem a comunicação entre centros que normalmente não o fazem. Estes efeitos agudos e imediatos, tanto no comportamento como na conectividade, são provavelmente mediados por vias efectoras a jusante da ativação do recetor 5-HT<sub>2A</sub>, com estímulo do tónus glutamínico e síntese do BDNF, estimulando a neuroplasticidade (40).

Assim, os processos moleculares agudos do LSD parecem influenciar a plasticidade sináptica e facilitar mudanças a longo-prazo na neuroquímica cerebral, expressão génica e comportamento, explicando a possível eficácia terapêutica subjacente a uma única administração para atingir efeitos a longo-prazo. Por conseguinte, ao contrário dos ansiolíticos, antidepressivos e antiaditivos habituais, o potencial desta substância, passa por não exigir a toma diária, pois apenas são necessárias poucas ou uma única administração, além disso, os seus efeitos terapêuticos são alcançados em horas/dias e são mantidos por várias semanas/meses.

O pico da experiência aguda psicadélica é caracterizado pela perda do senso do “eu”, senso de unidade, transcendência do tempo e espaço e sentimentos positivos de humor, podendo ter impacto positivo sobre os hábitos e visões do paciente. A diminuição da reatividade da amígdala e do reconhecimento do medo, podem facilitar o processamento de informações negativas, bem como, o aumento dos sentimentos de proximidade, confiança e empatia podem aumentar a relação do paciente com o terapeuta, com possíveis benefícios na utilização do LSD como um adjuvante à psicoterapia. No entanto, ainda não é possível concluir os seus possíveis benefícios adicionais (6).

Vários estudos observacionais e ensaios clínicos abertos reportaram efeitos ansiolíticos, antidepressivos e antiaditivos, mas muito poucos estudos clínicos randomizados foram ainda realizados (11). Apesar dos relatos obsoletos da sua toxicidade, a evidência sugere que o LSD, tem um bom perfil de segurança e tolerabilidade, não causa dependência e está associado a uma mortalidade extremamente baixa, sem causalidade comprovada (15).

Para além do seu potencial terapêutico, é inegável o seu valor investigacional, sendo uma ferramenta para o estudo da função cerebral, capaz de fornecer novas perspetivas acerca da natureza da mente e de que forma esta surge da atividade cerebral. Não obstante aos seus

benefícios, permanecem dúvidas quanto ao uso do LSD, devido à sua imprevisibilidade e às profundas perturbações perceptuais inerentes aos alucinogénios.

Apesar do grande volume de estudos sobre o tema, a grande maioria dos estudos iniciais possui erros metodológicos, visto não terem sido realizados de acordo com o regulamento atual da investigação moderna. Dado o interesse renovado pelos alucinogénios, novos estudos clínicos controlados foram já realizados, parecendo possível que estes ofereçam uma nova abordagem terapêutica para o tratamento de doenças psiquiátricas. Neste momento, é imperativa a realização de mais estudos para que se possa, finalmente, averiguar o potencial atribuído a este composto aquando o seu surgimento.

## Perspetivas Futuras

Os alucinogénios voltaram muito recentemente a chamar a atenção dos psiquiatras e investigadores, com a premissa de novos tratamentos para doenças psiquiátricas refratárias. Atualmente, existe já algum nível de evidência acerca de outros alucinogénios, como a psilocibina, a cetamina e o MDMA, sendo necessário começar a estabelecer comparações diretas entre o LSD e estas substâncias.

Apesar da extensa bibliografia sobre o tema, existe uma clara falta de estudos controlados, circunstância que deverá ser contrariada nos próximos anos. Alguns estudos clínicos randomizados foram já realizados, apresentando resultados favoráveis e promissores, no entanto, a evidência fornecida é limitada a poucos estudos com amostras pequenas e de curta duração. Ainda assim, os resultados apontam para os possíveis benefícios que advêm do uso de psicadélicos, uma vez que provocam efeitos rápidos e prolongados com apenas uma administração. A importância da realização de mais ensaios clínicos que investiguem os benefícios do LSD é justificada pela urgência de medicação de atuação rápida, eficaz e com menos efeitos adversos na psiquiatria. Assim, apesar do seu efeito terapêutico promissor é crucial que se realizem mais ensaios clínicos randomizados com mais pacientes, esquemas de doses diferentes e de maior duração, de modo a avaliar a sua eficácia.

Estudos de neuroimagem podem ajudar a determinar de que forma as mudanças a longo-prazo no humor estão associadas à atividade cerebral, bem como elucidar os efeitos interativos da psicoterapia e dos efeitos dissociáveis do LSD. Portanto, são necessários estudos maiores para validar os benefícios da associação dos alucinogénios à psicoterapia e descobrir quais são as características presentes nos pacientes que poderão beneficiar desta terapia. Também é necessário esclarecer que aspetos da resposta aguda prognosticam resultados a longo-prazo. Os efeitos místicos têm sido associados a maiores diminuições da ansiedade e depressão em pacientes, mas não podemos assumir ainda uma causa-efeito.

Em ambientes controlados, o LSD tem consistentemente demonstrado um bom perfil de segurança e tolerabilidade, com poucos efeitos adversos transitórios. Ainda assim, uma das maiores preocupações com este composto, é a possível indução de sintomas psicóticos

prolongados, cuja ocorrência não foi observada em nenhum dos estudos controlados aqui descritos. Esta hipótese deverá ser completamente descartada, com ensaios clínicos que não incluam apenas indivíduos saudáveis, uma vez que vários pacientes psiquiátricos têm sintomas psicóticos. Desta forma, deverá ser avaliada a verdadeira toxicidade da substância, com consideração destes fatores, para se poder sustentar a reavaliação da sua regulamentação na maioria dos países, e assim facilitar a investigação do LSD.

Embora a maioria dos psicadélicos clássicos não sejam considerados aditivos, ainda existem preocupações de segurança significativas com seu uso na medicina, pelo facto de estes causarem profundas perturbações perceptuais e por isso, apresentarem potencial de abuso. Assim, o valor destes assenta também no seu uso como estruturas orientadoras no desenvolvimento de novos psicoplastógenos, antidepressivos de ação rápida e ansiolíticos, com melhor perfil de eficácia.

Em suma, apesar dos resultados favoráveis, a evidência é ainda bastante preliminar, sendo necessário a realização de ensaios clínicos de fase II/III nos próximos anos para que os compostos desta classe passem a ser utilizados na prática clínica como novos tratamentos.



## Referências Bibliográficas

1. Das S, Barnwal P, Ramasamy A, Sen S, Mondal S. Lysergic acid diethylamide : a drug of 'use'? *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(3):214-28.
2. Hofmann A, Laboratories SP. LSD: a new treatment emerging from the past. 2015;1-2.
3. Huxley A. *The Doors of Perception*. London: Chatto and Windus; 1954.
4. Carhart-harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. The entropic brain : a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci*. 2014;8(20):1-22.
5. Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2016;24(4):229-68.
6. Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(11):2114-27.
7. Twarog BM, Page IH. Serotonin Content of Some Mammalian Tissues and Urine and a Method for Its Determination'. *Am J Physiol*. 1953;175(1):157-61.
8. Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology*. 2011;61(3):364-81.
9. Gregorio D De, Enns JP, Nun NA, Posa L, Gobbi G. D-Lysergic acid diethylamide, psilocybin, and other classic hallucinogens: Mechanism of action and potential therapeutic applications in mood disorders. *Prog Brain Res*. 2018;242:69-96.
10. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther*. 2004;101:131-81.
11. dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Riba J, Zuardi AW, Hallak JEC. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(3):193-213.
12. Barratt MJ, Pires CV, Martins D, Ventura M, Fornís I, Valente H, et al. The detection and prevention of unintentional consumption of DOx and 25x - NBOMe at Portugal's Boom Festival. 2017;1-6.
13. Hofmann A. *LSD - My problem child*. New York: McGraw-Hill Book Company; 1980.
14. Bonson KR. Regulation of human research with LSD in the United States (1949-1987). *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(2):591-604.
15. Santos RG, Bouso JC, Alcázar-córcoles MÁ, Hallak JEC. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(9):889-902.
16. Woolley DW, Shaw E. A Biochemical and Pharmacological Suggestion About Certain Mental Disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1954;40(4):228-31.
17. Leverant R, Martin A, Shlain B. *Acid Dreams : The CIA , LSD and the Sixties Rebellion*. Grove Press. New York; 1985.

18. Oram M. Prohibited or regulated? LSD psychotherapy and the United States Food and Drug Administration. *Hist Psychiatry*. 2016;27(3):290-306.
19. Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol*. 2015;29(1):57-68.
20. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-klosinski B, Passie T, et al. Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. 2014;202(7):513-20.
21. Anderson T, Petranker R, Rosenbaum D, Weissman CR, Hui K, Hapke E, et al. Microdosing Psychedelics: Personality, mental health, and creativity differences in microdosers. *Psychopharmacol*. 2019;236(2):731-40.
22. Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide : A Review. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14:295-314.
23. Nichols DE. Chemistry and Structure - Activity Relationships of Psychedelics. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;36:1-43.
24. Dolder PC, Schmid Y, Steuer AE, Kraemer T, Rentsch KM, Hammann F, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(10):1219-1230.
25. Belleville R, Fraser H, Isbell H, Wikler A, Logan C. Studies on Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25): I. Effects in former morphine addicts and development of tolerance during chronic intoxication. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1956;76:468-478.
26. Gray JA, Roth BL. Paradoxical trafficking and regulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors by agonists and antagonists. *Brain Res Bull*. 2001;56(5):441-51.
27. Buckholtz NS, Freedman DX, Middaugh LD. Daily LSD administration selectively decreases serotonin<sub>2</sub> receptor binding in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1985;109:421-5.
28. Balestrieri A, Fontanari D. Acquired and Crossed Tolerance to Mescaline, LSD-25, and BOL-148. *Arch Gen Psychiatry* 1. 1959;279-282.
29. Isbell H, Wolbach AE, Wikler A, Miner EJ. Cross Tolerance Between LSD and Psilocybin. *Psychopharmacol* 2. 1961;159:147-59.
30. Gresch PJ, Strickland L V, Sanders-Bush E. Lysergic acid diethylamide-induced Fos expression in rat brain: role of serotonin-2A receptors. *Neuroscience*. 2002;114(3):707-13.
31. Gregorio D De, Posa L, Ochoa-sanchez R, McLaughlin R, Maione S, Comai S, et al. The hallucinogen d-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT<sub>1A</sub> , D<sub>2</sub> and TAAR1 receptors. *Pharmacol Res*. 2016;113:81-91.
32. Rickli A, Moning OD, Hoener MC, Liechti ME. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(8):1327-37.
33. Glennon RA, Titeler M, Mckenney JD. Evidence for 5-HT<sub>2</sub> involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sci*. 1984;35(4):2505-11.
34. Vollenweider FX, I CAMF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *NeuroRepor*. 1998;9(17):3897-902.



35. Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behav Brain Res.* 2014;1-22.
36. Wacker D, Wang S, Mccorvy JD, Shoichet BK, Dror RO, Roth BL. Crystal Structure of an LSD-Bound Human Serotonin Article Crystal Structure of an LSD-Bound Human Serotonin Receptor. *Cell.* 2017;168(3):377-389.e12.
37. Kraehenmann R, Pokorny D, Aicher H, Preller KH, Pokorny T, Bosch OG, et al. LSD Increases Primary Process Thinking via Serotonin 2A Receptor Activation. *Front Pharmacol.* 2017;8:1-9.
38. Preller KH, Herdener M, Pokorny T, Liechti ME, Seifritz E, Vollenweider FX. The Fabric of Meaning and Subjective Effects in LSD- Induced States Depend on Serotonin 2A Receptor Activation. *Curr Biol.* 2017;27:1-7.
39. Miner LAH, Backstrom JR, Sanders-Bush E, Sesack SR. Ultrastructural localization of serotonin2A receptors in the middle layers of the rat prelimbic prefrontal cortex. *Neuroscience.* 2003;116(1):107-17.
40. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016;68:264-355.
41. Kurrasch-Orbaugh DM, Watts V a LJ, Barker EL, Nichols DE. Serotonin 5-Hydroxytryptamine2A Receptor-Coupled Phospholipase C and Phospholipase A2 Signaling Pathways Have Different Receptor Reserves. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;304(1):229-37.
42. Aghajanian GK, Foote WE, Sheard MH. Lysergic acid diethylamide: sensitive neuronal units in the midbrain raphe. *Science (80- ).* 1968;161:706-708.
43. Liu R, Jolas T, Aghajanian G. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors activate local GABA inhibitory inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus. *Brain Res.* 2000;873(1):34-45.
44. Moore RY, Halaris AE, Jones BE. Serotonin neurons of the midbrain raphe: Ascending projections. *J Comp Neurol.* 1978;180(3):417-38.
45. Asanuma C. Noradrenergic innervation of the thalamic reticular nucleus: A light and electron microscopic immunohistochemical study in rats. *J Comp Neurol.* 1992;319(2):299-311.
46. Vollenweider FX, Geyer MA. A systems model of altered consciousness : Integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull.* 2001;56(5):495-507.
47. Smythies J. The Functional Neuroanatomy of Awareness : With a Focus on the Role of Various Anatomical Systems in the Control of Intermodal Attention. *Conscious Cogn.* 1997;481(6):455-81.
48. Marek G, Aghajanian G. Alpha 1B-adrenoceptor-mediated excitation of piriform cortical interneurons. *Eur J Pharmacol.* 1996;305:95-100.
49. Martin-Ruiz R, Puig MV, Celada P, Shapiro DA, Roth BL, Mengod G, et al. Control of Serotonergic Function in Medial Prefrontal Cortex by Serotonin-2A Receptors through a Glutamate-Dependent Mechanism. *J Neurosci.* 2001;21(24):9856-66.
50. Freedman DX, Chicago M. On the Use and Abuse of LSD. *Arch Gen Psychiat.* 1968;18.
51. Schmid Y, Enzler F, Gasser P, Grouzmann E, Preller KH, Vollenweider FX, et al. Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Biol Psychiatry.* 2015;78(8):544-53.

52. Liechti ME, Dolder PC, Schmid Y. Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(9-10):1499-510.
53. Pahnke WN, Richards WA. Implications of LSD and Experimental Mysticism. *J Relig Health*. 1966;175-208.
54. Speth J, Speth C, Kaelen M, Schloerscheidt AM, Feilding A, Nutt DJ, et al. Decreased mental time travel to the past correlates with default-mode network disintegration under lysergic acid diethylamide. *J Psychopharmacol*. 2016;30(4):344-53.
55. Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-harris R. Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution. *Curr Biol*. 2016;26:1-8.
56. Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S RL, M K, W D, K M, Al E. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:4853-4858.
57. Muller F, Lenz C, Dolder P, Lang U, Schmidt A, Liechti M, et al. Increased thalamic resting-state connectivity as a core driver of LSD-induced hallucinations. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(6):648-657.
58. Schmidt A, Müller F, Lenz C, Dolder PC, Schmid Y, Zanchi D, et al. Acute LSD effects on response inhibition neural networks. *Psychol Med*. 2017;1-13.
59. Mueller F, Lenz C, Dolder PC, Harder S, Schmid Y, Lang UE, et al. Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Transl Psychiatry*. 2017;7(4):1-5.
60. Lebedev A V, Nilsson J, Feilding A, Kaelen M, Lovden M, Carhart-Harris RL. LSD-Induced Entropic Brain Activity Predicts Subsequent Personality Change. *Hum Brain Mapp*. 2016;1-11.
61. Carhart-Harris R, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, et al. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med*. 2016;46:1379-90.
62. Carhart-Harris R, Kaelen M, Whalley M, Bolstridge M, Feilding A, Nutt D. LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology(Berl)*. 2015;232(4):785-794.
63. Dolder PC, Schmid Y, Mu F, Liechti ME. LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(11):2638-46.
64. Kaelen M, Barrett FS, Roseman L, Lorenz R, Family N, Bolstridge M, et al. LSD enhances the emotional response to music. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(19):3607-14.
65. Kaelen M, Roseman L, Kahan J, Santos-ribeiro A, Orban C, Lorenz R, et al. LSD modulates music-induced imagery via changes in parahippocampal connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26:1099-1109.
66. Terhune DB, Luke DP, Kaelen M, Bolstridge M, Feilding A, Nutt D, et al. A placebo-controlled investigation of synaesthesia-like experiences under LSD. *Neuropsychologia*. 2016;88:28-34.
67. Roseman L, Sereno MI, Leech R, Kaelen M, Orban C, Mcgonigle J, et al. LSD Alters Eyes-Closed Functional Connectivity within the Early Visual Cortex in a Retinotopic Fashion. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(8):3031-40.

68. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan E V, Wilson PC, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *CellReports*. 2018;23(11):3170-82.
69. Nichols CD, Sanders-bush E. A Single Dose of Lysergic Acid Diethylamide Influences Gene Expression Patterns within the Mammalian Brain. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:634-42.
70. Martin DA, Nichols CD. The Effects of Hallucinogens on Gene Expression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;36:137-58.
71. Dyck E. Flashback: Psychiatric Experimentation With LSD in Historical Perspective. *Can J Psychiatry*. 2005;50(7):381-8.
72. Harman WW, Mckim RH, Mogar RE, Fadiman J, Stolaroff MJ. Psychedelic agents in creative problem-solving: a pilot study. *Psychol Rep*. 1966;19(1):211-27.
73. Krebs TS, Johansen PØ. Lysergic acid diethylamide ( LSD ) for alcoholism : meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2012;26:994 -1002.
74. Schindler EAD, Gottschalk CH, Weil MJ, Shapiro RE, Wright DA, Sewell RA. Indoleamine Hallucinogens in Cluster Headache: Results of the Clusterbusters Medication Use Survey. *J Psychoactive Drugs*. 2015;47(5):372-81.
75. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *J Psychopharmacol*. 2008;22(6):603-20.
76. Krystal JH, Abdallah CG, Sanacora G, Charney DS, Duman RS. Ketamine: A Paradigm Shift for Depression Research and Treatment. *Neuron*. 2019;101(5):774-8.
77. Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon : When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences ? 2015;
78. Hysek CM, Simmler LD, Schillinger N, Meyer N, Schmid Y, Donzelli M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of methylphenidate and MDMA administered alone or in combination. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(3):371-81.
79. Greiner T, Burch N, Edelberg R. Psychopathology and psychophysiology of minimal LSD-25 dosage: a preliminary dosage- response spectrum. *Arch Neurol Psychiatry*. 1958;79:208-210.
80. DiMascio A, Greenblatt M, Hyde R. A study of the effects of LSD: Physiologic and psychological changes and their interrelations. *Am J Psychiatry*. 1957;114:309-317.
81. Kornetsky C. Relation of Physiological and Psychological Effects of Lysergic Acid Diethylamide. *Arch Neurol Psychiatry*. 1957;77(6):657-8.
82. Nichols DE, Grob CS. Is LSD toxic ? *Forensic Sci Int*. 2018;284:141-5.
83. Halpern JH, Lerner AG, Passie T. A Review of Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) and an Exploratory Study of Subjects Claiming Symptoms of HPPD. *Curr Top Behav Neurosci*. 2016;36:333-60.
84. Dishotsky NI, Loughman WD, Mogar RE, Lipscomb WR. LSD and Genetic Damage: Is LSD chromosome damaging, carcinogenic, mutagenic, or tetratogenic? *Scienceience*. 1971;172(3982):431-40.
85. Halpern JH, Pope HG. Do hallucinogens cause residual neuropsychological toxicity ? *Drug Alcohol Depend*. 1999;53:247-56.

