

LSD: DE DROGA PSICODÉLICA A POSSÍVEL ALIADA NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS PSICOLÓGICOS

LSD: FROM PSYCHEDELIC DRUG TO POSSIBLE ALLY IN THE TREATMENT OF PSYCHOLOGICAL DISORDERS

Tamyres Cordeiro Leoncio¹
Danilo Cândido de Araújo Batista²

RESUMO: O LSD (dietilamida do ácido lisérgico), tradicionalmente conhecido por seus efeitos psicodélicos, tem atraído crescente interesse na pesquisa científica devido ao seu potencial terapêutico em uma série de distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Este artigo revisa as evidências recentes sobre os efeitos do LSD, destacando sua capacidade de promover a neuroplasticidade, modular o sistema serotoninérgico e induzir mudanças na conectividade cerebral. Além disso, o uso de microdosagem tem sido adicionado a melhorias na criatividade, foco, e no bem-estar emocional, sem induzir os efeitos alucinógenos típicos. Objetivo: Natureza bibliográfica, baseada em uma análise crítica de estudos científicos, artigos e revisões de literatura que exploram tanto os aspectos históricos quanto os resultados de pesquisas contemporâneas sobre o LSD. Metodologia: Este estudo é uma revisão de literatura, realizada através de buscas em bases de dados. Resultados: Os estudos indicam que, embora ainda haja desafios relacionados à regulamentação e a segurança, o LSD apresenta um potencial terapêutico promissor, principalmente quando administrado em contextos controlados e sob orientação profissional. Conclusão: Apesar dos resultados preliminares serem promissores, mais estudos controlados são necessários para compreender completamente os mecanismos de ação do LSD e validar sua eficácia terapêutica em diferentes contextos clínicos.

809

Palavras-chave: LSD. Neuroplasticidade. Ansiedade. Dor crônica. Microdosing.

ABSTRACT: LSD (lysergic acid diethylamide), traditionally known for its psychedelic effects, has attracted increasing interest in scientific research due to its therapeutic potential in a number of neurological and psychiatric disorders. This article reviews recent evidence on the effects of LSD, highlighting its ability to promote neuroplasticity, modulate the serotonergic system, and induce changes in brain connectivity. In addition, the use of microdosing has been shown to improve creativity, focus, and emotional well-being, without inducing the typical hallucinogenic effects. Objective: Bibliographic in nature, based on a critical analysis of scientific studies, articles, and literature reviews that explore both the historical aspects and the results of contemporary research on LSD. Methodology: This study is a literature review, conducted through database searches. Results: The studies indicate that, although there are still challenges related to regulation and security, LSD has promising therapeutic potential, especially when administered in controlled settings and under professional guidance. Conclusion: Despite preliminary results being promising, more controlled studies are needed to fully understand the mechanisms of action of LSD and validate its therapeutic efficacy in different clinical settings.

Keywords: LSD. Neuroplasticity. Anxiety. Chronic pain. Microdosing.

¹Graduação em farmácia. Centro Universitário Unifavip Wyden.

²Prof.Orientador: do Curso em farmácia. Centro Universitário Unifavip Wyden.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde, define droga como uma substância que quando inserida no corpo, independente da via, produz alteração de funcionamento do sistema nervoso central, podendo desenvolver algum tipo de dependência. Neste contexto, as drogas podem ser classificadas como: estimulantes (cafeínas, nicotina, anfetaminas e derivados de cocaína), depressoras (morfina, álcool, hipnóticos, solventes, heroína e codeína) e alucinógenas (LSD, mescalina, cogumelos, derivados do cânhamo e outros). Além disso, podem ser subdivididas por grau de dependência (psicossocial e física) e origem (sintético e natural) (Caetano, 1993).

As drogas de abuso de origem natural são aquelas obtidas a partir de plantas, fungos ou qualquer organismo vivo, com a substância ativa purificada ou não, tendo como exemplo antigo a resina da flor da papoula (*Papaver somniferum*) de onde se extrai o ópio e as folhas de *Cannabis sativa*. Aquelas classificadas como semi sintéticas são produzidas em laboratórios a partir de produtos naturais, ou seja, obtidas pela modificação molecular de um composto obtido naturalmente, como o LSD. As drogas de abuso sintéticas são totalmente feitas em laboratório, por exemplo, as anfetaminas, os benzodiazepínicos, a heroína e o ecstasy (Araújo, 2014).

Em 16 de abril de 1943, o químico suíço Albert Hofmann descobriu a droga alucinógena LSD (dietilamida de ácido lisérgico), trabalhando para a indústria farmacêutica Sandoz, ao aspirar por descuido uma pequena quantidade de pó no laboratório e sentir os variados efeitos da droga. Hofmann procurava por um estimulante para a circulação sanguínea na esperança de que seria útil no tratamento de doenças circulatórias e respiratórias, devido à sua semelhança estrutural com a dietilamida do ácido nicotínico, um conhecido analéptico (1943: Era descoberto o LSD. Disponível em: <<https://www.dw.com/pt-br/>>. Acesso em: 02/11/2024).

A Sandoz tentou capitalizar esta descoberta contratando cientistas para testar a droga na psiquiatria. O medicamento foi lançado no mercado com o nome “Delysid”, que teria indicação para o tratamento de quadros de fobias e neuroses, mas com a advertência de que causaria alucinações.

A bula do Delysid® indicava a prescrição terapêutica para relaxamento mental, ansiedade, estudos da natureza psicótica, tratamento de alcoolismo, entre outros. A administração do Delysid® deveria ser feita somente sob supervisão médica e era indicado 50 mg de Clorpromazina como antídoto. Porém, à medida que os experimentos médicos avançavam, seu uso sem indicação começou a crescer principalmente na década de 50 nos Estados Unidos. Logo, o LSD seria usado mundialmente como alucinógeno (Hofmann, 1980).

Nos dias de hoje, presencia-se a sua grande terceira retomada — Substâncias ilícitas, incluindo o LSD, impulsionam as mais diversas festas modernas das metrópoles ao redor do mundo, abrangendo o Brasil.

Contudo, não somente em *raves* o ácido lisérgico tem seu retorno. Estudos científicos recentes mostram resultados promissores do seu uso para o tratamento de distúrbios psiquiátricos como depressão e ansiedade, moldando a defesa de parte da comunidade científica de que a substância psicoativa – desde 1971 na lista de substâncias nocivas das Nações Unidas – volte a ter uso terapêutico.

Com auxílio de tecnologias como a ressonância magnética, os principais efeitos dos psicodélicos na atividade cerebral (como o aumento da quantidade de alguns neurotransmissores, a redução e aumento da atividade deles em certas áreas) têm sido elucidados. Pelo fato de possuírem estruturas químicas semelhantes com a da serotonina, os psicodélicos aumentam a quantidade desse neurotransmissor e intensificam a atuação do sistema serotoninérgico, resultando na regulação de sensações, emoções, humor, faculdades cognitivas e motoras, sensações relacionadas com a atividade do córtex pré-frontal. (Vollenweider, FX, Preller, KH Drogas psicodélicas: neurobiologia e potencial para tratamento de transtornos psiquiátricos. *Nat Rev Neurosci* 21 , 611–624 (2020).)

811

Outra região relacionada com a atividade dos psicodélicos é a amígdala, área mais primitiva em termos evolucionários, responsável por emoções e reações de prontidão na luta por sobrevivência, como medo e agressividade, é reduzida. (IPEA. Os psicodélicos vão revolucionar a psiquiatria? Disponível em: <<https://www.Ipea.gov.br/>>. Acesso em: 02/11/2024).

Sendo assim, o presente artigo buscou evidenciar as utilizações terapêuticas do LSD em seres humanos, os impactos significantes na saúde mental e a segurança da utilização dessa substância como possível auxiliar na forma de tratamento psicofarmacológico para distúrbios mentais, atuando como coadjuvante na psicoterapia destes problemas.

MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica abordou temas como história e síntese dessa substância, evolução quanto ao uso e disseminação social, potencial terapêutico do LSD separado de seu efeito alucinógeno, perfil farmacológico dos análogos do LSD, aplicação e validação da droga como possível alternativa terapêutica para condições psicológicas na última década. Foram

utilizados artigos encontrados em bases de dados tais quais Google acadêmico, Scielo e PubMed. As palavras-chaves utilizadas foram: LSD, analog with therapeutic potential, therapeutic and beneficial applications of LSD; Clinical Trial, em inglês e português. Como descritores, foram utilizados os seguintes, tanto em português quanto em inglês: Mecanismo de Farmacologia, Ansiedade, Depressão, Psicoterapia, Microdosing, Neuroplasticidade – todos acompanhados da substância abordada no trabalho na sua sequência. Além disso, sites que contenham informações públicas pertinentes como Anvisa, OMS, FDA, ONGs, e órgãos de saúde também foram utilizados como referências.

Como critério de inclusão para selecionar os artigos, optou-se por englobar aqueles publicados em português ou inglês. Como critério de exclusão, foram eliminados os artigos do tipo monografia, artigos indisponíveis em formato completo de texto e aqueles anteriores ao ano de 2020, por tratar-se de uma temática atual.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa consistiu em uma revisão bibliográfica do tipo descritiva, a fim de elaborar um levantamento de dados que condensassem informações a respeito da droga selecionada para o estudo. Esse tipo de revisão permite o uso de diferentes tipos de fontes de informação, podendo estas serem artigos científicos, capítulos de livros, boletins epidemiológicos, informações de órgãos de saúde etc. Com isso, torna-se possível a construção de um texto que reúna e resuma o conhecimento de um determinado assunto em um estudo (Rother, 2007).

812

Quadro 1. Seleção dos estudos elegidos, destacando o autor, título e as considerações abordadas em cada um deles.

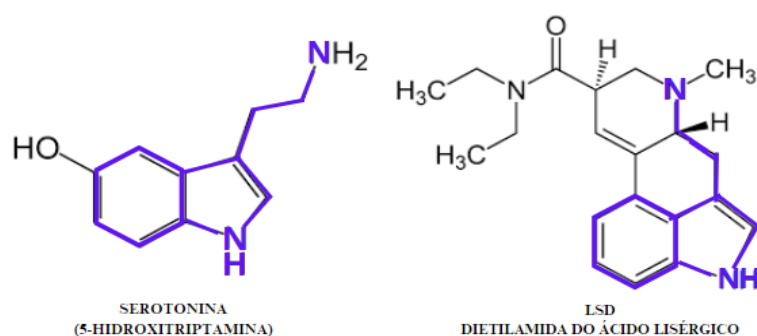
Artigo	Autor	Título	Considerações
1	MAR, 2022	Repeated lysergic acid diethylamide (LSD) reverses stress-induced anxiety-like behavior, cortical synaptogenesis deficits and serotonergic neurotransmission decline	Empregando eletrofisiologia in vivo, micro iontoforese, paradigmas comportamentais e ensaios de morfologia, esse estudo avaliou o impacto da administração de LSD no comportamento semelhante à ansiedade, nas espinhas dendríticas corticais e na atividade dos neurônios serotoninérgicos (5-HT) originários do núcleo dorsal do rafe (DRN) em camundongos machos, concluindo que o LSD repetido previne a exacerbação da ansiedade após exposição crônica ao estresse.
2	NOV, 2023	LSD and psilocybin for	Mostra como a nova onda de pesquisas do LSD para depressão possibilitou uma

		chronic nociplastic pain: A narrative review of the literature supporting the use of classic psychedelic agents in chronic pain	oportunidade de se investigar o potencial desta droga no gerenciamento da dor, retratando que o LSD e a psilocibina aumentam o BDNF, um fator neurotrófico que está relacionado a neuroplasticidade e na sinaptogênese e que encontra-se em níveis reduzidos em paciente com dor crônica.
3	MAR, 2023	Default Mode Network Modulation by Psychedelics: A Systematic Review	O artigo relata como a conectividade alterada na DMN tem sido associada a uma série de condições neuropsiquiátricas, como depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, esquizofrenia e transtorno obsessivo-compulsivo e como os psicodélicos modulam essa complexa rede.
4	JUN, 2023	Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB	Relata como o LSD e a psilocina se ligam diretamente ao TrkB com afinidades até 1.000 vezes maiores do que para outros antidepressivos e produzem efeitos rápidos e persistentes, além de induzirem neuroplasticidade semelhante aos efeitos de medicamentos clinicamente aprovados.
5	NOV, 2022	Psychedelics and schizophrenia: Distinct alterations to Bayesian inference	Trás uma comparação entre as mudanças na dinâmica neural induzida por LSD com aquelas associadas à esquizofrenia, conforme observado em gravações de M/EEG em estado de repouso, demonstrando que esses efeitos podem ser reproduzidos por meio de diferentes alterações da inferência bayesiana padrão aplicada em um modelo computacional baseado na estrutura de processamento preditivo. Retratando descobertas sobre as similaridades e diferenças entre a esquizofrenia e dois estados psicotomiméticos de drogas, com implicações potenciais para o estudo da consciência e futuros tratamentos de saúde mental.

Os mecanismos de ação propostos do LSD envolvem três fases, a primeira antagonizando a serotonina, a segunda reduzindo a atividade do sistema rafe e a terceira agindo como agonista do receptor serotoninínico pós-sináptico. Pesquisas indicam que os principais receptores afetados são os serotoninérgicos do tipo 5-HT₂. A droga age mais especificamente

nos neurônios piramidais da camada V do córtex somatosensorial. Há também a ação nos neurônios do tálamo. O alucinógeno possui em sua estrutura o núcleo indol, assim como a serotonina, que é a característica em comum que leva o LSD a agir sobre os receptores 5-HT (Gotardi, M.S.T.; Labecca, F.M.; Meneghin, N.R.P., 2021).

O LSD, assim como a maior parte dos psicodélicos, se encaixa farmacologicamente sob a descrição de agonista e agonista parcial serotoninérgico. Tal ativação se deve ao fato do ácido ser notavelmente semelhante ao mais importante e complexo neurotransmissor do cérebro humano: a serotonina (5-hidroxitriptamina), como demonstra, em comparação, a figura 01 (Nichols, 2018). Tanto o LSD quanto o neurotransmissor compartilham de uma estrutura semelhante denominada de triptamina.

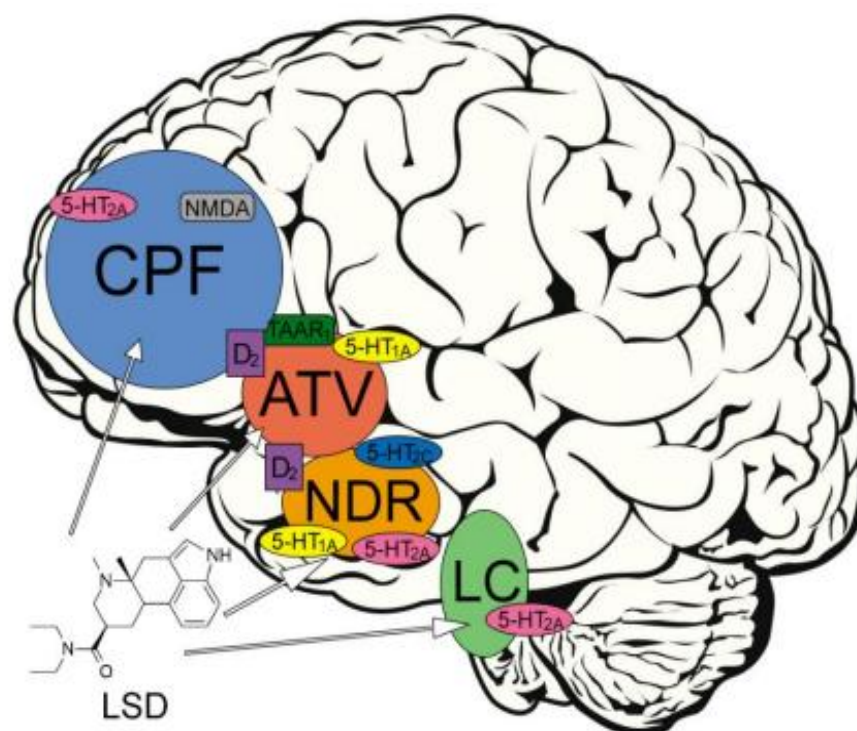


Fonte: elaborado pelo autor

O LSD interage também com receptores dopaminérgicos, especialmente em doses maiores. Mais especificamente, o LSD liga-se a receptores dopaminérgicos do tipo D₁ e D₂ atuando como agonista parcial nestes e como agonista total em receptores D₄, ademais modula a neurotransmissão desses (Gregorio et al., 2016). O LSD pode atuar de duas maneiras para causar a redução na liberação endógena de dopamina: atuando diretamente nos receptores ou indiretamente, fazendo com que a ativação dos receptores 5HT_{2A} diminua o estímulo para liberação de dopamina no córtex pré-frontal (Pehek et al., 2006; Martin et al., 2014). A dopamina (DA) está envolvida em muitos distúrbios, sendo sua deficiência relacionada à doença de Parkinson e ao transtorno de déficit de atenção e, seu crescimento, com esquizofrenia.

Além disso, o LSD também age no sistema glutamatérgico, especialmente nos neurônios piramidais do córtex pré-frontal (CPF), liberando uma onda prolongada e tardia de glutamato. O uso de antagonistas seletivos de NR_{2B} - uma subunidade de NMDA (receptor de glutamato), suprime o atraso na liberação de glutamato. Essa mesma supressão de atraso pode ser

parcialmente observada após o uso de inibidores de recaptação do glutamato. A figura abaixo resume esse complexo sistema de neurotransmissores que estão envolvidos no mecanismo de ação do LSD:



Fonte: Elaborado por João Vitor Silva e Silva adaptado de GREGORIO et al., 2016

Recentemente, compostos psicodélicos ganharam destaque como potenciais novas substâncias terapêuticas em psiquiatria (especialmente em doses baixas e subalucinógenas) no tratamento de transtorno de ansiedade, dor crônica, depressão e esquizofrenia.

Um estudo desenvolvido por Gregorio et al (2022), explorou dois mecanismos potenciais de ação ansiolítica de psicodélicos, especificamente LSD, empregando eletrofisiologia in vivo, micro iontoforese, paradigmas comportamentais e ensaios de morfologia. Nesse estudo, foi avaliado o impacto da administração aguda e crônica de LSD no comportamento semelhante à ansiedade, nas espinhas dendríticas corticais e na atividade dos neurônios serotoninérgicos (5-HT) originários do núcleo dorsal do rafe (DRN) em camundongos machos expostos ao estresse crônico de contenção.

Os resultados concluíram que, embora o LSD agudo não tenha afetado o comportamento ansioso e depressivo em camundongos ingênuos, a administração repetida (30 µg/kg/dia por 7

dias, mas não 5 e 15 $\mu\text{g/kg}$) durante a exposição ao estresse impediu o desenvolvimento de comportamento ansioso, sugerindo um efeito ansiolítico do LSD repetido sob condições ansiogênicas. Curiosamente, enquanto injeções cumulativas agudas de LSD diminuíram a atividade neuronal de 5-HT, a administração repetida de LSD aumentou a atividade de disparo de 5-HT provavelmente por meio da dessensibilização do receptor 5-HT_{1A} em animais ingênuos. Por outro lado, o LSD preveniu o declínio da taxa de disparo de 5-HT, mantendo assim uma taxa média de disparo dentro dos valores de controle. Esses dados mostram que, embora comportamentalmente os efeitos do LSD fossem detectáveis apenas em camundongos estressados, mudanças eletrofisiológicas e morfológicas foram observáveis também em condições sem estresse. (Antonio Inserra, Justine P. Enns, 2022).

Em resumo, a administração de doses baixas e repetidas de LSD, têm o efeito de evitar o aumento do comportamento similar à ansiedade provocado pelo estresse, sem influenciar comportamentos que se assemelham à depressão ou outras métricas comportamentais. Ademais, enquanto a aplicação aguda de LSD reduz a atividade neuronal de 5-HT, a aplicação repetida provoca um aumento dessa atividade, devido à dessensibilização dos autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A}. Por último, o uso repetido de LSD resulta em um aumento na densidade de espinhas dendríticas em neurônios piramidais e previne a redução na densidade de espinhas dendríticas corticais causada pelo estresse. (LOPES REICHERT, Nicole et al, EFEITOS DA MICRODOSAGEM DE LSD E PSILOCIBINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA, 2022).

816

Em uma narrativa de estudos que apoia o uso de agentes psicodélicos clássicos na dor crônica, pesquisas demonstram que os desafios enfrentados no tratamento de pacientes com dor crônica, em seu conjunto substancial de comorbidades físicas e psicológicas, podem obter ajuda significativa da pesquisa em desenvolvimento sobre o papel da ligação do receptor de serotonina no tratamento dos mecanismos neuroplásticos que sustentam a dor nociplástica crônica.

O IASP define a sensibilização central como o aumento da responsividade dos neurônios nociceptivos no SNC à sua entrada aferente normal ou subliminar. A sensibilização periférica e central que ocorre na dor nociceptiva aguda é sustentada com consequências intensificadas na dor nociplástica crônica. Esses mecanismos foram bem descritos na literatura, e alguns deles incluem o processo de troca fenotípica, expressão gênica alterada e a modificação de proteínas intracelulares. As alterações neuroplásticas da dor nociplástica crônica são os alvos dos agentes psicodélicos clássicos. Eles podem ter um efeito em (i) mudança do foco interoceptivo na ínsula,

(ii) modulação de fatores neurotróficos, (iii) sinaptogênese no SNC e (iv) modulação inflamatória do SNC. Estudos de neuroimagem de pessoas com dor nociplástica crônica identificaram recentemente um sinal apontando para um processo biodinâmico que também pode descrever um dos processos que levam à cronificação da dor (JJN van der Walt, 2023).

As informações homeostáticas sobre temperatura, nocicepção, metabolismo, tato, contração muscular, bem como função hormonal e imunológica formam uma meta representação da atividade interoceptiva no corpo. Este mapa interoceptivo projeta-se em direção ao córtex insular (IC) no trato espino-tálamo-cortical e desempenha um papel importante na geração de dor. Em estados de dor nociplástica crônica, há uma mudança da parte posterior da ínsula, envolvida no processamento sensorial, em direção à ínsula anterior, que está envolvida nos sistemas emocional e límbico. A mudança na atividade da ínsula posterior para a anterior na dor nociplástica crônica reflete uma resposta emocional aumentada à dor e uma diminuição no processamento interoceptivo preciso.

A ação do LSD nos receptores corticais 5-HT_{2A} pode melhorar essas mudanças na dor crônica e reorientar a pessoa com dor para uma resposta emocional menos angustiante e levar a uma consciência sensorial precisa da nocicepção e da dor. Um outro elo na formação da dor nociplástica são os fatores neurotróficos e lipídios que influenciam as vias de sinalização no SNC. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) pertence à família dos fatores neurotróficos e está envolvido na neuroplasticidade e na sinaptogênese. Níveis reduzidos de BDNF foram implicados em condições de dor nociplástica crônica. Ao modular a plasticidade sináptica periférica e central, o BDNF pode alterar a percepção da dor e o nível de depressão induzida pela dor. Foi demonstrado que o LSD e a psilocibina aumentam o BDNF e o fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais, o que pode melhorar a sinaptogênese em pessoas que sofrem de dor (JJN van der Walt, 2023).

Tanto o LSD quanto a psilocibina apresentam afinidade pelo receptor 5-HT_{1A} e 2A, que é expresso no sistema de controle inibitório nocivo descendente (DNIC) e pode ter efeitos antinociceptivos nas vias de modulação da nocicepção supraespinal. O agonismo da serotonina na dor aguda facilita a nocicepção. Na dor nociplástica crônica, a modulação descendente é predominantemente inibitória e atua por meio dos receptores 5-HT_{1A}. Durante a dor inflamatória crônica, a influência inibitória da via descendente da serotonina é mantida; no entanto, uma diminuição na liberação basal de serotonina na medula espinal foi demonstrada em modelos de dor neuropática. O agonismo do receptor 5-HT_{1A} diminui a liberação de

glutamato atuando nos interneurônios que fazem sinapse no DSH. Isso leva ao aumento da inibição da nocicepção dependente de GABA. O agonismo supraespinhal do 5-HT_{1A} diminui a liberação de glutamato, com efeitos analgésicos. O receptor 5-HT_{1A} também está envolvido nessa patogênese e forma a base do tratamento da dor nociplástica crônica com agentes antidepressivos. A ação analgésica do LSD, bem como o processamento cortical, fornece um argumento convincente para o uso desses agentes psicodélicos clássicos na dor crônica. Além disso, o efeito analgésico do agonismo 5-HT_{1A}/2A aumenta com o tratamento repetido, ao contrário da estimulação do receptor opioide, que exhibe regulação positiva do receptor e diminuição do efeito terapêutico (JJN van der Walt, 2023).

Dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que, nos próximos 20 anos, a depressão deve se tornar a doença mais comum do mundo, afetando mais pessoas do que qualquer outro problema de saúde, incluindo câncer e doenças cardíacas. A depressão situa-se em 4º lugar entre as principais causas de ônus, respondendo por 4,4% dos ônus acarretados por todas as doenças durante a vida. No que se refere ao Brasil, o país tem a maior prevalência de depressão entre os países da América Latina. (São Paulo: OMS, 2024. Disponível em: <http://decs.bvsalud.org/>. Acesso em: 02/11/2024)

Tendo em vista tais números torna-se evidente uma necessidade urgente de novos tratamentos mais eficientes para a depressão. Ensaios clínicos preliminares sugerem que o psicodélico dietilamida do ácido lisérgico (LSD), promete ser um antidepressivo de ação rápida com efeitos terapêuticos duradouros que é pelo menos tão eficaz quanto os dos antidepressivos usados atualmente.

Falando em termos a nível químico, a neuroplasticidade atua no aumento ou diminuição dos neurotransmissores que são responsáveis pelas sinapses, como adrenalina, serotonina e glutamato. Por exemplo, se você praticar uma determinada habilidade por um dia, sentirá uma melhora ao final do dia, o que significa um aumento nas sinapses associadas a essa informação. A nível estrutural, a neuroplasticidade envolve a ampliação dos neurônios e a criação de novas conexões entre eles, o chamado efeito de arborização na porção dendrítica dos neurônios. (CHAVES, José. Neuroplasticidade, memória e aprendizagem: Uma relação atemporal, 2023).

Num estudo sobre estresse em ratos, os resultados revelaram expressão diminuída de sinaptofisina e aumento da expressão de sinaptotagmina no hipocampo e no córtex cerebral. Estes resultados podem ser importantes para a fisiopatologia da depressão na medida em que se pode fazer uma associação entre stress celular e os fenômenos de plasticidade sináptica.

Estas moléculas poderão ser importantes na fusão das vesículas sinápticas e libertação dos neurotransmissores. O fato de haver um tempo de latência (semanas) na atuação dos antidepressivos, sugere que a inibição da recaptação dos neurotransmissores não seja, por si só, suficiente para estabelecer mudanças a longo prazo. Então, alterações como o aumento da neurogênese, crescimento das fibras nervosas, formação de novas sinapses e estabilização das já existentes podem ser responsáveis por essas mudanças (Felipe Arantes, 2006).

No que se refere a influência da neuroplasticidade em pacientes com depressão, uma das descobertas mais importantes é que quanto mais longa a depressão, maior será a perda de volume do hipocampo e maior será a perda de memória verbal. Existem estudos em humanos que sugerem que a magnitude da diminuição hipocampal se relaciona com a duração da depressão: quanto maior a duração da depressão, maior a perda hipocampal.

Outro ponto essencial, é a interação do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) com o sistema serotoninérgico, o que nos permite relacionar um sistema sináptico já muito bem estudado (a serotonina) com esta cascata.

De acordo com estudos, as interações mais importantes são as seguintes: 1) A infusão intra-cerebral de BDNF no neocórtex de ratos aumenta o crescimento das fibras nervosas serotoninérgicas e a formação de novas sinapses, também no mesmo sistema; 2) Os ratos que têm expressão diminuída de BDNF apresentam degenerescência e perda da densidade das fibras serotoninérgicas. Curiosamente, esta alteração anatômica está associada, de forma estatisticamente significativa, com o comportamento agressivo; 3) A aplicação de BDNF in vitro produz uma up-regulation do fenótipo das células serotoninérgicas em cultura; 4) A activação de receptores 5-HT_{2a} regula in vivo e in vitro a expressão de BDNF. O BDNF exerce os seus efeitos antidepressivos que por si só quer através do aumento da expressão de outros fatores, que diminuem a morte dos neurónios e aumentam a sobrevivência destes. (Van DER WALT J, Parker. LSD and psilocybin for chronic nociplastic pain: A narrative review of the literature supporting the use of classic psychedelic agents in chronic pain, 2023)

É conhecido que quase todos os medicamentos antidepressivos, incluindo os psicodélicos, promovem a neuroplasticidade, a qual é parte essencial do seu efeito terapêutico. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e seu receptor TrkB (receptor neurotrófico tirosina quinase, Ntrk2) são mediadores centrais da plasticidade e da ação terapêutica dos antidepressivos. Recentes descobertas indicam que os antidepressivos, incluindo os antidepressivos convencionais, como a fluoxetina e a imipramina, bem como a cetamina de ação

curta, ligam-se diretamente ao TrkB e potencializam alostericamente a sinalização do BDNF. O BDNF e o TrkB também estão envolvidos na ação de psicodélicos como efetores a jusante da ativação do 5-HT $2A$ ¹².

Em 2021 a revista Nature publicou um artigo em que demonstrava como os psicodélicos promovem neuroplasticidade ligando-se diretamente ao receptor TrkB do BDNF. Através de testes in vitro utilizando diferentes métodos, foi confirmado que o psicodélico se liga com alta afinidade ao TrkB. Além disso, em comparação com a fluoxetina, os detalhes da ligação do TrkB são um pouco diferentes e, ao contrário dos antidepressivos, cuja interação com o TrkB é fraca, surpreendentemente, a afinidade do LSD é mil vezes maior. (MOLINER, Rafael et al. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB, 2023)

Uma hipótese interessante a respeito dos efeitos antidepressivos dos psicodélicos envolve a rápida indução da plasticidade neuronal estrutural e funcional e a reversão da atrofia neuronal em regiões corticais mostra como é promissora a possível eficácia do LSD na psicofarmacologia. Os neurônios piramidais pré-frontais exercem controle sobre a atividade em regiões envolvidas no processamento emocional, motivação e recompensa, e já é conhecido como a atrofia das espinhas e dendritos dos neurônios piramidais pode contribuir para sintomas depressivos. Modelos pré-clínicos mostram que alguns análogos psicodélicos não produzem os efeitos comportamentais associados aos efeitos alucinógenos, mas retêm a capacidade de induzir a neurogênese cortical, semelhante aos antidepressivos estabelecidos. (FLOREST, Felipe, 2023)

820

Em experimentos com células e animais de laboratório, o grupo coordenado pelo neurocientista Eero Castrén, da Universidade de Helsinque, verificou que os psicodélicos prepara os neurônios para responder melhor a uma proteína que estimula a formação de novas conexões com outras células e do reforço das já existentes, o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF).

Compostos como o ácido lisérgico (LSD), aderem a proteína da membrana dos neurônios (TrkB) que é ativada pelo BDNF formando um complexo que ativado que desencadeará uma cascata de comandos químicos que levam as células neurais a se multiplicar ou a emitir prolongamentos e pontos de contato com outros neurônios. Esse fenômeno está associado à capacidade do cérebro de aprender e armazenar informações e à melhora dos sintomas depressivos.

Um papel para a serotonina (5-HT) na fisiopatologia e terapêutica da esquizofrenia é apoiado por observações convergentes. Primeiro, semelhanças entre estados psicóticos em

transtornos psiquiátricos e os efeitos da dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e outras drogas psicodélicas mediadas por receptores 5-HT foram descritas. Segundo, os receptores corticais de serotonina 5HT 2A (5-HT 2A Rs) parecem ser o alvo crítico para induzir essas respostas semelhantes à psicose, e antipsicóticos de segunda geração, como clozapina, risperidona e olanzapina, entre outros, exibem potentes propriedades de antagonismo em 5-HT 2A Rs. Além disso, uma vez que 5-HT desempenha um papel fundamental no processamento emocional, foi proposto que a desregulação da neurotransmissão de 5-HT poderia estar por trás dos sintomas negativos da esquizofrenia. (ANDRESASEN, N. Creativity and mental illness: prevalence rates in writers and their first-degree relatives. *Am. J. Psychiatry*, 1987.)

Os psicodélicos frequentemente induzem experiências significativas e místicas que têm sido associadas a medidas aumentadas de entropia cerebral (Carhart-Harris, 2018). A entropia é uma medida da incerteza do sistema e, em relação ao cérebro, está associada à desordem funcional, imprevisibilidade e flexibilidade, o que pode levar a uma gama aprimorada de estados cerebrais dinâmicos (Tagliazucchi et al., 2014 ; Atasoy et al., 2017 ; Carhart-Harris, 2018). Yaden e Griffiths (2020) argumentam que uma variação considerável no resultado terapêutico associado aos psicodélicos pode ser explicada pelo estado alterado de consciência que os psicodélicos produzem. Além disso, um dos componentes mais onipresentes e transformadores da experiência psicodélica é o sentimento de dissolução do ego, um relaxamento das distinções sujeito-objeto durante o qual as fronteiras e restrições do self parecem se dissolver (Letheby e Gerrans, 2017 ; Mason et al., 2020).

821

Os alucinógenos são uma classe única de drogas que comumente produzem alucinações vívidas, bem como experiências psicológicas e místicas profundas. Um agrupamento de regiões cerebrais interconectadas caracterizadas por maior coerência temporal em repouso foi denominado Default Mode Network (DMN). A DMN tem sido o foco de vários estudos que avaliam seu papel na autorreferência, divagação mental e memórias autobiográficas. A conectividade alterada na DMN tem sido associada a uma série de condições neuropsiquiátricas, incluindo a esquizofrenia.

Sentimentos de dissolução do ego também parecem ser um componente central da experiência unitiva (um subcomponente dos estados místicos), que é uma experiência de união percebida com a natureza ou um poder superior ou um senso de unidade onipresente (Nour et al., 2016). Foi levantada a hipótese de que a dissolução do ego pode ser terapêutica porque as atribuições cognitivas e o afeto de um indivíduo são vistos com maior distância e objetividade

(Letheby e Gerrans, 2017 ; Mason et al., 2020). A dissolução do ego induzida por psicodélicos pode ser precipitada por meio da atualização de crenças bayesianas, em que a precisão reduzida de crenças previamente mantidas leva à revisão do eu e do mundo, conforme a hipótese de Stolicker e colegas (2022). Isso tem paralelos com a prática da meditação, que também está associada à diminuição da atividade do DMN e alterações na ponderação de precisão de crenças e atenção (Brewer et al., 2011 ; Palhano-Fontes et al., 2015 ; Letheby e Gerrans, 2017 ; Millière et al., 2018).

Estudos de ressonância magnética funcional (fMRI) envolvendo psicodélicos mostram que a modulação do DMN diminui agudamente a conectividade e o fluxo sanguíneo dentro dos nós desta rede. Essas mudanças são acompanhadas por estudos de magneto/eletroencefalografia que mostram a dessincronização neuronal do poder alfa (que já havia sido demonstrado ser altamente correlacionado com a conectividade DMN), que foi hipotetizado provisoriamente como resultado de uma mente menos restrita, mais flexível e menos autorreferencial e egoica. Dessa forma, a conectividade DMN alterada em populações clínicas específicas ou grupos que consomem terapias que impactam a atividade cerebral funcional (por exemplo, psicodélicos) parece oferecer uma janela para a variabilidade do funcionamento humano complexo que também pode ser modulado pelo tratamento psicodélico (James J Gattuso et al, 2022).

822

A partir da presente terceira onda do LSD na sociedade e com atuais estudos a respeito dos efeitos do LSD sobre as funções cognitivas, depressão e ansiedade, um novo conceito tem se popularizado entre a comunidade de pessoas que desejam obter tais benefícios, a microdosagem consiste em fracionar doses sub alucinógenas do ácido de maneira a obter-se seus efeitos potencialmente benéficos sem levar o indivíduo a ter alucinações.

O termo relativamente novo passou a ser mais repercutido quando executivos bem sucedidos do Vale do Silício começaram a espalhar a palavra da microdosagem como forma de aumentar o foco e concentração, além do aumento da energia e a criatividade durante o trabalho. A partir da difusão dessa prática, algumas pesquisas foram desenvolvidas visando identificar os efeitos dessa droga (LOPES REICHERT, Nicole et al, EFEITOS DA MICRODOSAGEM DE LSD E PSILOCIBINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA 2022).

Em 2018, um estudo observacional que não mencionou a microdose utilizada pelos indivíduos, identificou através de questionários que existe uma grande relação entre a psicoterapia psicodélica e o aumento da criatividade, sabedoria e de possuir uma mente mais aberta entre não usuários e usuários da microdosagem. Ademais, obteve-se resultados

associados à saúde mental, em que os usuários relataram diminuição nas atitudes e emoções negativas quando comparados aos não usuários. Dentre os usuários, mais da metade utilizou LSD, seguido de uma porcentagem de psilocibina e uma pequena porção fez uso de outra substância não especificada.

Outro estudo com finalidade de analisar possíveis benefícios da microdosagem para o tratamento da depressão, Higgins e colaboradores (2021) analisaram a utilização de doses entre 0,05 a 0,1mg/kg de psilocibina e 0,3 a 3 mg/kg de cetamina em ratos através de dois comportamentos relevantes para essa doença: (1) atenção e controle de resposta e (2) motivação. Tais pesquisadores observaram efeitos positivos nos endofenótipos relacionados à falta de motivação e anedonia (incapacidade de sentir prazer), que são sintomas comumente presentes nos casos de depressão maior.

Para transtornos mentais e fisiológicos, Hutten e colaboradores (2019) investigaram a autoavaliação da eficácia da microdosagem de psicodélicos em comparação ao tratamento convencional e às doses regulares de psicodélicos por meio de um questionário online. A substância mais usada pelos participantes foi a psilocibina, seguida da LSD. Entretanto, as doses utilizadas não foram mencionadas. A autoavaliação da eficácia da microdosagem foi, significativamente, maior em comparação aos tratamentos convencionais para os diagnósticos mentais e fisiológicos, mas menor quando comparada às doses regulares de psicodélicos para transtornos mentais (ansiedade e depressão).

823

Considerando que menos ligações em algumas regiões do circuito límbico desempenham um papel importante na fisiopatologia da depressão, interrompendo o processo emocional, o estudo de Bershad e colegas (2020) utilizou uma dose única de 13 g de LSD e placebo para examinar a conectividade funcional da amígdala em repouso e fluxo sanguíneo em adultos saudáveis. Indivíduos foram submetidos a esta análise de ressonância magnética após tomar a substância psicodélica ou placebo, em um estudo randomizado, duplo-cego e responderam a um questionário. Mesmo os efeitos da microdosagem em o humor estava baixo e mutável, resultados positivos podem ser associados à maior conectividade entre a amígdala e o giro frontal médio.

No mesmo contexto, alguns estudos demonstraram que a microdosagem pode desempenhar um papel na depressão, induzindo uma forma de flexibilidade cognitiva, o que leva a uma redução da ruminação mental (auto-reflexão e persistência de pensamentos egoístas e repetitivos). Embora ainda sejam necessários mais estudos, têm sido observados efeitos

positivos sutis em processos cognitivos e afetivos que muitas vezes são desequilibrados pacientes com depressão. Além disso, diversas publicações demonstraram que microdoses (LSD: 10-25 mcg; psilocibina: 0,1-0,3 g) são bem toleradas e apresentam praticamente nenhum efeito nos parâmetros fisiológicos (KUYPERS, Kim. O potencial terapêutico da microdosagem de psicodélicos na depressão. National Library of Medicine, 2020)

CONCLUSÃO

Embora o LSD ainda seja considerado uma substância experimental, as evidências científicas acumuladas indicam que ele pode se tornar uma alternativa eficaz e inovadora aos tratamentos tradicionais. Sua capacidade de promover a neuroplasticidade, melhorar a conectividade cerebral e modular o sistema serotoninérgico abre novas possibilidades terapêuticas. No entanto, mais pesquisas clínicas controladas são necessárias para compreender completamente os mecanismos de ação e os potenciais riscos e benefícios do LSD, especialmente em relação ao uso terapêutico em condições clínicas específicas. Se validada, essa abordagem pode representar um avanço significativo no tratamento de transtornos mentais e neurológicos complexos.

Tendo em vista o tema exposto, concluo que a terceira retomada da dietilamina do ácido lisérgico têm se mostrado promissora do ponto de vista de estudos que incluem a droga como uma substância em potencial para o tratamento de diversos distúrbios psicológicos, com ressalvas de que ainda faz-se necessário pesquisas mais aprofundadas, esse alucinógeno pode merecer destaque na revolução da medicina psicodélica.

824

REFERÊNCIAS

GREGORIO D, Inserra A, Enns JP, Markopoulos A, Pileggi M, El Rahimy Y, et al. Repeated lysergic acid diethylamide (LSD) reverses stress-induced anxiety-like behavior, cortical synaptogenesis deficits and serotonergic neurotransmission decline. *Neuropsychopharmacology*. maio de 2022;47(6):1188–98.

GATTUSO JJ, Perkins D, Ruffell S, Lawrence AJ, Hoyer D, Jacobson LH, et al. Default Mode Network Modulation by Psychedelics: A Systematic Review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 22 de março de 2023;26:155–88.

KUYPERS, Kim. O potencial terapêutico da microdosagem de psicodélicos na depressão. National Library of Medicine, 2020

PSYCHEDELICS promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB | *Nature Neuroscience* [Internet]. [citado 24 de outubro de 2024]. <Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/s41593-023-01316>>

RAJPAL H, Mediano PAM, Rosas FE, Timmermann CB, Brugger S, Muthukumaraswamy S, et al. Psychedelics and schizophrenia: Distinct alterations to Bayesian inference. *NeuroImage*. novembro de 2022;263:119624.

SILVEIRA, E. M. Estudo transdiagnóstico da ruminação nos transtornos mentais: esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtornos bipolares, depressão e transtornos de ansiedade. [s. l.], p. 176, 2017. <Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle>>. Acesso em: 01/11/2024

VAN DER WALT, Parker R. LSD and psilocybin for chronic nociplastic pain: A narrative review of the literature supporting the use of classic psychedelic agents in chronic pain. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde*. 6 de novembro de 2023;113(11):22–6.