

UTILIZAÇÃO DO LSD PARA TRATAMENTO EM PESSOAS COM DEPRESSÃO E TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA, UMA REVISÃO LITERÁRIA

USE OF LSD TO TREAT PEOPLE WITH DEPRESSION AND GENERALIZED
ANXIETY DISORDER, A LITERARY REVIEW

Guilherme Lemos¹

RESUMO: A substância LSD, também conhecida como dietilamida do ácido lisérgico, é um alcaloide que ocorre a partir das reações metabólicas do fungo *Claviceps purpurea*. É uma substância psicodélica com propriedades sedativas. O objetivo desse trabalho é fazer uma revisão de artigos que investiguem a possibilidade de utilizar o efeito sedativo da substância, principalmente em pequenas doses, no tratamento da depressão e do transtorno de ansiedade generalizada. Trata-se de uma substância de baixa toxicidade e fácil obtenção. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram boa resposta a substâncias psicodélicas a respeito da diminuição dos sintomas depressivos e ansiosos. Todavia, deve-se levar em conta que não há uma conclusão definitiva sobre o tema, pois as pesquisas ainda estão em andamento.

207

Palavras-Chaves: Depressão, Psicodélicos, Transtorno de Ansiedade.

ABSTRACT: LSD, also known as lysergic acid diethylamide, is an alkaloid that occurs from the metabolic reactions of the fungus *Claviceps purpurea*. It is a psychedelic substance with sedative properties. This research aims to review articles that investigate the possibility of using the sedative effect of LSD, mainly in small doses, in the treatment of depression and generalized anxiety disorder. LSD is a promising candidate, being a substance of low toxicity and easy to obtain. Studies *in vitro* and *in vivo* demonstrate good response to psychedelic substances regarding the reduction of depressive and anxiety symptoms, however, it must be taken into account that there is no definitive conclusion, as research is still progressing.

Keywords: Depression, Psychedelics, Anxiety Syndrome.

¹ Graduado em Biomedicina pela Faculdade Método de São Paulo, atualmente pós-graduando em pesquisa clínica pela Universidade Santo Amaro. E-mail: guilhermelemos@hotmail.co.uk.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) a depressão é um transtorno que afeta aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo mundo. Não se trata somente da tristeza temporária, que é uma reação comum a qualquer período de estresse, como luto ou perda de emprego. A depressão caracteriza-se por sua longa duração e sintomatologia que varia de moderada a grave e pode se tornar uma condição crítica de saúde. Os afetados pela condição possuem grande sofrimento emocional, tendem a faltar no trabalho e em atividades como escolas e faculdades. A depressão pode levar ao suicídio caso não seja tratada de maneira correta. Cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio anualmente, o que torna essa a segunda principal causa de morte entre jovens de 15 e 29 anos de idade (OPAS, 2018). Dados da OMS também apontam que a prevalência do transtorno de ansiedade é de aproximadamente 3,6%. No continente americano esse número alcança proporções maiores, chegando a 5,6% da população, tendo como destaque o Brasil, país no qual o transtorno de ansiedade está presente em 9,3% da população, sendo este o país com maior número de casos de ansiedade no mundo (FERNANDES *et al.*, 2018).

Os tratamentos farmacológicos disponíveis atualmente são insuficientes e até mesmo ineficazes em muitos casos, ainda que contribuam para melhorar a qualidade de vida de muitos afetados pela doença (OPAS, 2018). Diante desse cenário, a busca por novas estratégias terapêuticas é, ainda, fundamental. O objetivo deste trabalho é revisar artigos que investiguem o potencial terapêutico do LSD no tratamento dos transtornos de ansiedade e depressão. O LSD antigamente foi utilizado para o tratamento de doenças como alcoolismo, além de ser usado em sessões de psicoterapia com portadores de depressão e transtorno psicóticos. Porém, os estudos na época não foram conclusivos. A empresa farmacêutica Sandoz chegou a distribuir diversas amostras, o que popularizou o seu uso nos anos 1960 (LEE e SHLAIN, 1992). Há artigos atuais que sugerem que seja útil no tratamento de transtornos ansiosos e depressão, com evidências em modelos animais e, quando em microdoses, em humanos (POLITO e STEVENSON, 2019; HIBICKE *et al.*, 2020).

1 METODOLOGIA

Para realização deste trabalho, que trata-se de uma revisão narrativa da literatura, pesquisou-se sobre as condições atuais e os dados envolvendo transtorno depressivo maior e transtorno de ansiedade generalizada, além de diferenciá-los através de diagnósticos como o DSM-V, o qual é um dos critérios mais utilizados para o diagnóstico diferencial de transtorno de ansiedade.

Os bancos de dados literários mais utilizados foram o SciELO, o próprio site da OMS e OPAS, Google Scholar e o NCBI. Para encontrar dados necessários sobre a depressão e ansiedade as palavras comumente pesquisadas foram: Depressão; diagnóstico diferencial; Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG); antidepressivos e ansiolíticos. Para fazer uma correlação com o LSD foi buscado em livros antigos as pesquisas já realizadas e a história envolta da droga (LEE e SHLAIN, 1992).

RESULTADOS

Para uma melhor análise dos estudos e resultados é preciso compreender os conceitos de Transtorno Depressivo maior e Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), os quais são citados nos tópicos. Posteriormente será feita uma análise individual de cada estudo pesquisado para poder ser discutido se a utilização do LSD promoveria ou não efeitos benéficos aos quadros clínicos desses dois transtornos.

3.1 Transtorno Depressivo Maior

Existem diferentes tipos de transtornos depressivos, com características psicóticas ou não, podendo ser catatônicos, crônicos, sazonais ou atípicos. Neste trabalho, focaremos no quadro depressivo como um todo, que se caracteriza por: alterações do sono, tais como insônia, ou hipersonolência; diversos despertares durante a noite, causando um mau aproveitamento do sono; alterações no apetite, podendo ocorrer perda de apetite ou excesso de apetite; crianças podem não ter o peso esperado para a idade correspondente; o aumento de apetite mostra-se aguçado por carboidratos e doces; diminuição da libido; retraimento social; choro excessivo; comportamentos ou pensamentos suicidas; retardo psicomotor e lentificação generalizada, ou agitação psicomotora; os pacientes, frequentemente, relatam a sensação de peso nos membros (PORTO, 1999).

3.2 Tratamentos atuais para Transtorno Depressivo Maior.

Os tratamentos do transtorno depressivo são variados, podendo partir desde a psicoterapia até o tratamento medicamentoso (em geral, acompanhado de psicoterapia). Porém, deve-se levar em consideração que o tratamento antidepressivo deve ser feito avaliando o paciente englobando um quadro geral, levando em conta sua parte biológica, psicológica e social. Assim, o tratamento deve visar todas as questões, bem como rumar a um novo estilo de vida, que pode incluir alimentação mais saudável e práticas de exercícios frequentes (SOUZA, 1999).

No tratamento farmacológico existem diversas classes de medicamentos que visam atuar nos neurotransmissores como: os antidepressivos tricíclicos (ADTs), os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (5-HT) (ISRS), os inibidores seletivos de recaptação de 5-HT e noradrenalina (NE) (ISRSN), os inibidores seletivos de recaptação de 5-HT/NE e antagonistas de receptores adrenérgicos alfa-2 (IRSA), os estimulantes de captura de 5-HT (ERS), os inibidores seletivos de recaptação de NE (ISRN), os inibidores seletivos de recaptação de DA (ISRD) e os antagonistas de alfa-2 (RANG *et al.*, 2015).

Sabemos que o tratamento exclusivo com antidepressivos tradicionais não é totalmente funcional para todos os pacientes, sendo apenas uma faixa de 25% a 35% se recuperam totalmente (CROWN *et al.*, 2002), contudo demonstram uma melhora considerável na qualidade de vida, especialmente quando associada a psicoterapia e atividades físicas (SOUZA, 1999; COSTAI, SOARES e TEIXEIRA, 2007).

3.3 Transtorno de Ansiedade Generalizada

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é caracterizada como uma preocupação que persiste e é exacerbada, muitas vezes possui sintomas físicos que são relacionados a hiperatividade autonômica e tensão muscular. Os sintomas são caracterizados normalmente por taquicardia, sudorese, insônia, fadiga, dificuldade de relaxar e dores musculares. São considerados patologia quando interferem na qualidade de vida do paciente acometido, causando redução de desempenho ou um sofrimento significativo. Atualmente possuímos os seguintes critérios do DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) para o TAG que se encontra no quadro abaixo. (ZUARDI, 2017)

- A. Ansiedade e preocupação excessivas, ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses e relacionada a inúmeros eventos ou atividades (p.ex. trabalho e desempenho escolar).
- B. A preocupação é difícil de controlar.
- C. A ansiedade e a preocupação estão associados a três (ou mais) dos seguintes sintomas (com pelo menos alguns sintomas estando presente na maioria dos dias nos últimos seis meses):
- inquietação ou sensação de estar no limite;
 - cansar-se facilmente;
 - dificuldade de concentração;
 - irritabilidade;
 - tensão muscular;
 - distúrbios do sono (dificuldade de iniciar ou manter o sono e sensação sono não satisfatório).
- D. Os sintomas físicos, preocupação ou ansiedade causam sofrimento clinicamente significativa ou incapacidade em atividades sociais, ocupacionais ou outras
- E. O transtorno não pode ser atribuído a: uma condição médica geral, uso de substâncias ou outro transtorno mental.

Quadro 1: Critérios do DSM-V para o Transtorno de Ansiedade Generalizada Fonte: (ZUARDI, 2017)

O componente psicológico e fatores ambientais tem grande papel na gênese do TAG, portanto a psicoterapia é altamente indicada, sendo que a Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) se tem mostrado efetiva em muitos casos (MULULO *et al.*, 2009). Com relação ao tratamento farmacológico, é comum o uso de benzodiazepínicos, associados ou não a antidepressivos; pode-se ainda utilizar fármacos como a buspirona, antipsicóticos atípicos e alguns fármacos da classe dos anticonvulsivantes (RANG *et al.*, 2015).

3.3.3 Potencial terapêutico do LSD no tratamento dos transtornos de depressão maior e ansiedade generalizada

Materiais e métodos do primeiro estudo

Polito e Stevenson (2019) delinearão um estudo para determinar se microdoses de psicodélicos teriam efeitos sobre doenças psiquiátricas, como depressão e ansiedade. Para

tal, os participantes foram recrutados em comunidades online sobre microdosagem, e incluiu inicialmente 251 participantes (os quais preencheram o questionário inicial). Desses, 98 participantes que enviaram pelo menos um relato diário e, dentre esses, 63 preencheram o questionário ao final do estudo. As drogas utilizadas pelos participantes ao longo das seis semanas de estudo foram: LSD, psilocibina, mescalina orgânica e sintética, 4-HO-MET, DOB, 2-C-C, 2-C,D, 2-C-E e o LSA. A quantidade de participantes utilizando cada uma dessas drogas, e as suas respectivas dosagens, são mostradas Quadro 2 – Substâncias e Doses.

O estudo foi dividido em dois: o primeiro estudo teve como intenção analisar os participantes durante seis semanas, enquanto eles preencheriam relatórios diários sobre como se sentiam. O segundo estudo teve como objetivo analisar como as informações sobre microdoses na mídia poderiam interferir nas expectativas dos seus efeitos e se essa expectativa diferiria ou corresponderia aos efeitos detectados no estudo um. Dada a impossibilidade de incluir um grupo placebo no estudo 1, o estudo 2 foi delineado para estimar se os efeitos detectados no primeiro estudo eram efeitos psicológicos. A amostra do estudo 2 foi recrutada nas mesmas comunidades online, e incluiu apenas sujeitos que não participaram do estudo 1.

Para avaliar cada participante, levou-se em conta os quesitos: Saúde Mental: Escala de Depressão e Ansiedade; Atenção; Bem-estar; Atenção Plena, como o paciente responde a cada um dos 15 itens do MAAS (Mindful Attention Awareness Scale), trata-se de uma escala que mede a consciência do momento presente do paciente; Experiências místicas; Personalidade; Absorção; Criatividade e Agencia, que trata de uma escala onde o paciente diz se o que ocorreu estava sob o controle dele ou era algo involuntário. Cada um desses quesitos é composto por uma escala que possui um protocolo individual.

No estudo um observou-se que a curto prazo a microdosagem levou a um aumento imediato em diversas variáveis psicológicas (ex.: criatividade, foco, felicidade). Porém, esse aumento não se manteve por um longo período de dias. A longo prazo, o estudo um mostrou que a microdosagem levou à melhora da saúde mental (diminuição de sintomas de estresse e depressivos), porém alterou a capacidade de atenção. No estudo dois, observou-se que a maior parte dos participantes possui fortes crenças sobre os efeitos benéficos da microdosagem de forma regular, os quais foram observados no estudo um. Porém, poucos deles acreditavam que o neuroticismo (tendência a experimentar facilmente emoções negativas) aumentasse, o que ocorreu, de pequena forma, no estudo um. Esse dado sugere que os efeitos observados no estudo um não são decorrentes exclusivamente do efeito psicológico do uso do psicodélico.

De maneira geral, o resultado final obtido no estudo foi evidências de diminuição da depressão e do estresse; diminuição da divagação mental e aumento do neuroticismo (POLITO e STEVENSON, 2019). No entanto, o estudo apresenta algumas limitações importantes. Alguns indivíduos faziam uso de outras substâncias (as quais podem ter interferido no resultado). Além disso, os efeitos benéficos observados sobre os sintomas de depressão não necessariamente se estendem a pacientes psiquiátricos, uma vez que o diagnóstico de transtorno de humor/ ansiedade foi um critério de exclusão.

Substância	Nº Totais de Relatos	Dose Média	Unidade de medida	Dose mínima	Dose máxima
------------	----------------------	------------	-------------------	-------------	-------------

LSD	230	13.5	Microgramas	8.5	50.0
Psilocibina	225	0.3	Gramas	0.1	1.5
Mescalina orgânica	8	2.6	Gramas	0.1	6.0
4-HO-MET	5	4.0	Miligramas		
DOB	4	50.0	Microgramas		
Mescalina Sintética	2	10.0	Miligramas		
2-C-C	1	50.0	Miligramas		
2-C-D	1	5.0	Miligramas		
2-C-E	1	3.0	Miligramas		
LSA	1	1.5	Gramas		

Quadro 2 – Substâncias e Doses

Fonte: (POLITO e STEVENSON, 2019)

Pesquisas em andamento apontam que a atrofia dos neurônios no córtex pré-frontal (CPF) possui um papel determinante na fisiopatologia da depressão (AUTRY e MONTEGGIA, 2012). Nesse contexto, acredita-se que a plasticidade estrutural e funcional promovida pela quetamina no CPF é responsável pela sua ação antidepressiva rápida. Ly e colaboradores (2018) investigaram o efeito de drogas psicodélicas, como o LSD, DMT e DOI, sobre a neuritogênese e espinogênese tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Para este modelo utilizou-se de uma técnica *in vitro* na qual cultivou-se neurônios corticais em conjunto com drogas psicodélicas de diversas classes, posteriormente mediuse a variação anatômica e estrutural dos neurônios por meio da Análise de Sholl, que consiste em uma técnica de avaliação quantitativa e qualitativa dos neurônios. Durante o teste observou que a complexidade da árvore dendrítica aumentou com diversos psicodélicos, com valores comparáveis a quetamina.

Praticamente todos os psicodélicos utilizados produziram, de maneira esperada a neuritogênese. Para controle, utilizou-se um composto psicoplastogênico chamado de 7,8-diidroxiflavona (DHF), que se diferencia estruturalmente dos psicodélicos clássicos.

Para conseguir um controle de potência e eficácia na neuritogênese utilizou-se uma escala de dose/ resposta de 8 pontos. Foi utilizado em conjunto a quetamina (10 μ M) e um placebo (0,1% DMSO). Nesta pesquisa o LSD se saiu superior ao esperado, tendo o total de 8 pontos enquanto o alcalóide anti-aditivo ibogaína foi o pior, sendo o único psicodélico a não demonstrar efeito.

Posteriormente, para utilizar o modelo *in vivo* utilizou-se larvas de *Drosophila* para testar a hipótese da neuritogênese dos psicodélicos. Durante a pesquisa, conforme descrito em culturas corticais de roedores, o LSD e o DOI promoveram um aumento significativo na ramificação dendrítica dos neurônios sensoriais de classe I, porém, não houve um aumento total das árvores dendríticas. O que se pode argumentar é o fato de serem neurônios imaturos e a administração das drogas pode ter causado deficiência no neurodesenvolvimento.

Os estudos também demonstraram aumento de espinogênese e sinaptogênese em ratos. Nesta fase, utilizou-se uma cultura cortical de ratos maduros por 24 horas, eles

foram tratados com LSD, DOI e DMT. Os três compostos demonstraram aumento no número de espinhos dendríticos por unidade de comprimento, sendo utilizado como método para avaliação a microscopia de iluminação estruturada de super-resolução (SIM). Novamente, o LSD mostrou-se superior, praticamente dobrando o número de espinhos por $10 \mu\text{M}$. Com a colocação de marcadores pré e pós sinápticos após o tratamento ficou demonstrado que os psicodélicos, neste estudo, promoveram a sinaptogênese, aumentando somente a densidade e não o tamanho das sinapses (LY *et al.*, 2018).

Já em um terceiro estudo temos evidências as quais sugerem que a psilocibina promove efeitos antidepressivos e ansiolíticos rápidos e prolongados em humanos (CARHART-HARRIS *et al.*, 2016). A psilocibina está atualmente na fase III em testes clínicos em humanos, mas pouco se sabe sobre os mecanismos associados ao seu efeito terapêutico. Nesse contexto, Hibicke e colaboradores (2020) investigaram os efeitos da administração de psilocibina, LSD ou quetamina sobre as alterações comportamentais vistas em um modelo de depressão em ratos, a linhagem Wistar Kyoto.

Para realização do experimento, administrou-se por via intraperitoneal uma única dose de psilocibina, LSD, quetamina ou solução salina. Após essa administração, foi feita uma avaliação de comportamentos semelhantes aos depressivos (atividade locomotora, nado forçado e labirinto em cruz elevado) ao longo de 5 semanas após a administração.

Droga	Dose
Psilocibina	1 mg/ kg
LSD	0,15 mg/ kg
Quetamina	5, 20 ou 100 mg/kg
Solução salina	

Quadro 3 – Drogas e Doses

Fonte: (HIBICKE *et al.*, 2020)

Para o estudo foram utilizados ratos que foram habituados ao ambiente por sete dias, no mínimo, antes da administração dos medicamentos. Os ratos foram mantidos em um ciclo claro/ escuro padrão de 12:12, o qual simula o efeito sono vigília, e tiveram acesso livre a água e comida. A administração das drogas foi feita em uma única injeção com as doses descritas no Quadro 3.

Para avaliar os efeitos antidepressivos de uma única injeção de LSD, os ratos foram divididos em dois grupos, um grupo de solução salina (grupo controle) e outro grupo de LSD. O grupo foi pré-exposto ao Teste de Nado Forçado (FST) – usado para avaliar efeitos antidepressivos de fármacos – no dia 34 pós tratamento com LSD e em seguida testados para o FST no dia 35 juntamente com o teste de avaliação da atividade locomotora (LCA), sendo posteriormente expostos (dia 40) ao teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE) – usado para a avaliação de comportamentos relacionados a ansiedade.

No FST os ratos foram mergulhados por 15 minutos em tubos com água doce de 114 cm x 30,5 cm, em uma temperatura entre 28°C e 30°C, após isso foram removidos e secos com papel toalha, com uma câmera na lateral do tubo fez-se um mergulho de 5 minutos, onde foi registrado para pontuação posterior de imobilidade (nenhuma tentativa de fuga, mantendo apenas a cabeça para fora do líquido), natação (tentativa de fuga com movimentos contra a parede do cilindro), escalada (tentativa de fuga ativa, com movimentos em sentido superior ao tubo) ou mergulho (tentativa ativa de fuga, com movimentos em sentido inferior ao tubo). Uma imobilidade menor, comparada ao grupo de controle (solução salina) indica um efeito semelhante ao de antidepressivo. O aumento na natação pode indicar aumento na ação serotoninérgica e a escalada aumentada pode indicar sinalização noradrenérgica aumentada. O tratamento com LSD reduziu o tempo de imobilidade e aumentou os tempos de natação e escalada, comportamentos indicativos de um efeito antidepressivo. Como o mergulho não foi observado durante a pesquisa, ele não foi reportado.

O LCA foi medido antes do FST, para evitar conflito de testes. O LCA foi feito utilizando um campo aberto de 61 x 61 cm² com paredes opacas de 45 cm de altura, permitindo uma livre exploração por 5 minutos. Posteriormente os resultados foram avaliados pela distância percorrida através do software de rastreamento EthoVision XT 8.5. Não houve efeito do LSD sobre a atividade locomotora, o que reforça que os efeitos observados no teste FST devem-se a uma ação antidepressiva, e não estimulante.

Comportamentos relacionados à ansiedade foram avaliados no teste do LCE. O labirinto foi feito com quatro braços de iguais tamanhos, dois sem paredes e dois cercados por paredes. Os ratos foram habituados a sala de testes por 15 minutos e logo após foram colocados no labirinto por 5 minutos, no qual uma câmera área registrava seus movimentos. Foi avaliado o tempo gasto nos braços fechados, abertos e na junção de ambos. Quanto maior o tempo gasto nos braços abertos, considera-se que menor o nível de ansiedade do animal. Fármacos ansiolíticos aumentam o tempo de permanência nos braços abertos. A administração de LSD não modificou o tempo de permanência nos braços abertos, indicando ausência de efeito ansiolítico.

Os dados, portanto, sugerem que o LSD apresenta um efeito antidepressivo de longa duração em um modelo animal de depressão, sem induzir efeitos ansiolíticos. Com relação às outras drogas avaliadas no estudo, a quetamina e a psilocibina, assim como o LSD, promoveram efeitos antidepressivos (no teste FST), mas não ansiolíticos (no LCE) (HIBICKE *et al.*, 2020).

Em um quarto estudo, feito em 2014 demonstra a segurança e eficácia da psicoterapia assistida pelo uso de LSD para ansiedade associada a doenças potencialmente fatais (GASSER *et al.*, 2014). Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo ativo, incluindo 12 pacientes com ansiedade associada a doenças potencialmente fatais (ex.: câncer metastático, doença de Parkinson, linfoma não-Hodgkin).

Os pacientes foram recrutados através de informações gerais do estudo pela mídia, panfletos, apresentações em hospitais, grupos de apoio ao câncer ou indicados por médicos. Setenta participantes se inscreveram no total, sendo 20 deles triados posteriormente e apenas 12 foram incluídos no estudo. Após passarem por um teste que define a presença ou não da TAG, o State-Trait Anxiety Inventory (STAI), metade dos indivíduos foram

diagnosticados com a doença. No entanto, dado que os pacientes apresentavam uma doença potencialmente fatal, argumenta-se que não é possível diferenciar o TAG da ansiedade gerada pela doença.

O experimento com psicoterapia foi acompanhado durante meses, com duas sessões preparatórias onde também servira para explicar a ação do LSD, responder a perguntas e construir um laço com os terapeutas.

O ambiente no qual os participantes permaneceram era uma sala calma, agradável e segura em um consultório particular. Os participantes eram orientados a deitar-se no chão ou sentar-se de maneira confortável em uma das cadeiras. Os participantes permaneceram na sala durante 8 horas e durante a noite, com a presença de um atendente, exceto pelos momentos em que foram ao banheiro.

Para realização do estudo usou-se dose de 200 μg de LSD como a droga a ser testada e 20 μg de LSD como forma de placebo ativo. As capsulas possuíam, cor, formato e tamanho idêntico umas às outras, eram também engarrafadas e numeradas de maneira sequencial, impedindo interferências no estudo duplo-cego.

A sessão contou com duas sessões primárias, experimentais de dia inteiro, as quais eram agendadas com no máximo 3 semanas de intervalo com a equipe, em um processo contínuo de sessões sem o uso da droga, apenas para fins preparativos. Os participantes foram separados em dois grupos, sendo o grupo um com 8 pessoas recebendo o ativo na dosagem experimental e 4 pessoas no grupo do placebo. A dose placebo serviu para simular de maneira leve e curta os efeitos esperados do LSD.

Os participantes foram orientados a gradualmente deixarem de utilizar os antidepressivos e ansiolíticos, além de evitar o consumo de álcool e drogas recreativas durante o período de 24 horas pré tratamento. Os pacientes, ao chegarem no escritório, passaram por um exame de drogas na urina e por uma breve discussão do seu estado de humor atual. Nenhum paciente obteve resultados positivos para uso de drogas.

Na administração do LSD os pacientes eram instruídos a focar todos seus pensamentos e atenção para dentro do processo de percepção, emoção e cognição. Não houve longas discussões com os terapeutas durante o efeito intenso do LSD. O procedimento também continha música para facilitar o processo emocional.

Após cada sessão com a droga eram realizadas três sessões de psicoterapia sem a droga, com duração entre 60 e 90 minutos. Após dois meses da segunda sessão experimental a avaliação de acompanhamento foi concluída, o tratamento encerrado e o estudo duplo-cego foi quebrado, demonstrando os pacientes que teriam tomado a droga.

A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para analisar se ocorreram mudança significativas desde o início do tratamento até o pós tratamento. O tratamento com LSD 200 μg , acompanhado de psicoterapia, levou a redução do escore de ansiedade (avaliado pelo questionário STAI-state). Observou-se também melhora na qualidade de vida, a qual se manteve após 12 meses de acompanhamento. O estudo também confirmou a segurança da dose de 200 μg (GASSER *et al.*, 2014).

DISCUSSÃO

As recentes pesquisas indicam uma ligeira melhora nos quadros depressivos e ansiosos, tanto em estudo *in vitro* quanto em estudo *in vivo*. O quarto estudo reforça a segurança de doses considerada mais altas, como 200 μg . Estatisticamente, este estudo

demonstra uma possível eficácia do uso do LSD para fins de tratamentos na ansiedade com poucos riscos de intoxicação.

Como revelado no primeiro estudo, o qual continha maior número de relatos, os pacientes humanos sentiram uma melhora no estresse e depressão, porém possuíram um aumento do neuroticismo que não era esperado. Esse estudo possui um maior número de pacientes, porém, é um estudo no qual não fica claro o número total de participantes, além de se tratar de um estudo experimental, sem mascaramento, no qual os pesquisadores não deixaram de maneira explícita quanto dos participantes responderam a quanto dos questionários

O aumento da neuritogênese, observado no terceiro estudo, também deve ser levado em conta, tal qual o aumento das ramificações dendríticas dos neurônios, o que leva indícios de que o uso do LSD para o aumento da neuroplasticidade pode ser viável futuramente.

4 CONCLUSÃO

A utilização das drogas psicodélicas em pesquisas estão demonstrando resultados satisfatórios. Porém, deve-se levar em conta o número pequeno de participantes para se propor um uso em larga escala. O LSD aparenta ser uma das mais promissoras para o tratamento de depressão e demonstra alguns resultados positivos no estresse e ansiedade. No entanto, legislação de diversos países se posiciona completamente contra o seu uso e com a quantidade ínfima de dados atuais seriam necessárias mais pesquisas, com mais pacientes voluntários para que uma droga utilizando o LSD como ativo pudesse posteriormente ser ou não aprovada.

216

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTIDEPRESSIVOS no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**, Março 2012. 6-9.

AUTRY, A.; MONTEGGIA, L. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. **Pharmacological Reviews**, v. 64, n. 2, p. 238-258, Abril 2012.

CARHART-HARRIS, R.; BOLSTRIDGE, M.; RUCKER, J.; DAY, C.; ERRITZOE, D.; KAELEN, M.; BLOOMFIELD, M.; RICKARD, J.; FORBES, B.; FEILDING, A.; TAYLOR, D.; PILLING, S.; CURRAN, V.; NUTT, D.. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 7, p. 619-627, Julho 2016.

COSTAI, R.; SOARES, H.; TEIXEIRA, J. Benefícios da atividade física e do exercício físico na depressão. **Revista do Departamento de Psicologia. UFF**, v. 19, n. 1, p. 273-274, 2007.

CROWN, W.; FINKELSTEIN, S.; BERNDT, E.; LING, D.; PORET, A.; RUSH, A.; RUSSELL, J.. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 63, n. 11, p. 963-971, Novembro 2002.

FERNANDES, M.; RIBEIRO, H.; SANTOS, J.; MONTEIRO, C.; COSTA, R.; SOARES, R. Prevalência dos transtornos de ansiedade como causa de afastamento de trabalhadores. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, v. 71, n. 5, p. 2213-2220, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v71s5/pt_0034-7167-reben-71-s5-2213.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2019.

FOLHA informativa - Depressão. **OPAS BRASIL**, 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095>. Acesso em: 18 Janeiro 2019.

GASSER, P.; HOLSTEIN, D.; MICHEL, Y.; DOBLIN, R.; YAZAR-KLOSINSKI, B.; PASSIE, T.; BRENNEISEN, R. Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *J Nerv Ment Dis*, v. 202(7), p. 513-520, Julho 2014.

GOLDMAN, B. New imaging method developed at Stanford reveals stunning details of brain connections. In Stanford medicine news center. **Stanford Medicine**, 2010. Disponível em: <<https://med.stanford.edu/news/all-news/2010/11/new-imaging-method-developed-at-stanford-reveals-stunning-details-of-brain-connections.html>>. Acesso em: 26 Abril 2020.

GROF, S.; GOODMAN, L.; RICHARDS, W.; KURLAND, A. LSD-Assisted Psychotherapy in Patients with Terminal Cancer. *Int. Pharmacopsychiat*, n. 8, p. 129-144, 1973.

217

HIBICKE, M.; LANDRY, A.; KRAMER, H.; TALMAN, Z. Psychedelics, but Not Ketamine, Produce Persistent Antidepressant-like Effects in a Rodent Experimental System for the Study of Depression. *ACS Chem. Neurosci.*, v. 11, n. 6, p. 864-871, Março 2020. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.9b00493>>. Acesso em: 17 Março 2020.

HOFMANN, A. **LSD Cómo descubrí el ácido y qué pasó después en el mundo**. 2^a. ed. Barcelona: Letra E, v. I, 1980. 29-32 p.

LAFER, B.; FILHO, H. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 21, n. 1, Maio 1999.

LEE, M.; SHLAIN, B. **Acid Dreams: The Complete Social History of LSD : the CIA, the Sixties, and Beyond**. 2^a. ed. New York: Grove Press, v. I, 1992.

LSD as a therapeutic treatment. **Alcohol and Drug Foundation**, 2018. Disponível em: <<https://adf.org.au/insights/lsd-therapeutic-treatment/>>. Acesso em: 12 junho 2019.

LSD Treatment in Persons Suffering From Anxiety Symptoms in Severe Somatic Diseases or in Psychiatric Anxiety Disorders (LSD-assist). *Clinical Trials*. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03153579>>. Acesso em: 02 Agosto 2020.

LY, C.; GREB, A.; CAMERON, L.; WONG, J.; BARRAGAN, E.; WILSON, P.; BURBACH, K.; ZARANDI, S.; SOOD, A.; PADDY, M.; DUIM, W.; DENNIS, M.; MCALLISTER, K.; ORI, K. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. **Cell Rep**, v. 23, n. 11, Junho 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6082376/>>. Acesso em: 12 Dezembro 2019.

MULULO, S.; MENEZES, G.; FONTENELLE, L; VERSIANI, M.. Terapias cognitivo-comportamentais, terapias cognitivas e técnicas comportamentais para o transtorno de ansiedade social. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, v. 36, n. 6, p. 221-228, 2009.

NUNES, E.; HALLAK, J. Modelos animais em psiquiatria: avanços e desafios. **Rev. latinoam. psicopatol. fundam**, São Paulo, v. 17, n. 3, p. 528-543, Setembro 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47142014000300528&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 12 Junho 2019.

POLITO, V.; STEVENSON, R. A systematic study of microdosing psychedelics. **Plos One**, Sydney, 6 Fevereiro 2019.

PORTO, J. Conceito e diagnóstico. **Brazilian Journal of Psychiatry**, São Paulo, v. 21, n. 1, Maio 1999.

RANG, R; RITTER, J; FLOWER, R; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**. 8^a. ed. [S.l.]: Elsevier, 2015. 571-586 p.

SANTOS, R.; OSÓRIO, F.; CRIPPA, J.; RIBA, J.; ZUARDI, A.; HALLAK, J. 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. **SAGE Journals**, Junho 2016. 193-213.

SOUZA, F. Tratamento da depressão. **Brazilian Journal of Psychiatry**, São Paulo, v. 21, n. 1, Maio 1999.

ZUARDI, A. Características básicas do transtorno de ansiedade generalizada. **Revista USP**, Ribeirão Preto, v. 50, n. 1, p. 51-55, Fevereiro 2017.