

O ressurgimento dos psicadélicos: revisão sobre o seu potencial uso terapêutico nas perturbações mentais e de adição

The resurgence of psychedelics: a review of their neurobiology and use in mental disorders and addiction

Sara Dehanov*, Tiago Ferreira**, Inês Figueiredo**

RESUMO

Introdução: Os psicadélicos são substâncias cujos efeitos subjetivos incluem alterações da percepção, cognição e afeto, assim como experiências de teor existencial. Os alucinogénios clássicos ou serotoninérgicos englobam moléculas como o LSD, a psilocibina, o DMT e a mescalina, entre outras. Desde a década de 1950 estas substâncias têm sido investigadas no contexto do tratamento de diversas perturbações mentais, como a depressão, a ansiedade e a perturbação obsessivo-compulsiva, tal como em várias perturbações de adição.

Objetivos: Elaboração de uma revisão não sistemática sobre o uso de psicadélicos clássicos no tratamento de perturbações mentais e de adição.

Métodos: Revisão não sistemática da literatura publicada na base de dados *Pubmed/Medline*.

Resultados e Conclusões: Encontraram-se vários estudos que procuraram investigar o

mecanismo de ação, eficácia e segurança dos psicadélicos clássicos no tratamento da depressão, ansiedade e perturbação obsessivo-compulsiva, assim como na perturbação de uso de álcool, nicotina e substâncias ilícitas. Os resultados foram fundamentalmente positivos, evidenciando o potencial destas substâncias no tratamento das várias patologias, proporcionando, de acordo com os estudos, respostas clínicas rápidas e, na sua maioria, duradouras, tal como um baixo risco de efeitos adversos associados. Ainda que de forma preliminar, os psicadélicos clássicos parecem potencialmente úteis no tratamento de diversas perturbações mentais e de adição. Será relevante a realização de mais ensaios clínicos controlados e aleatorizados, com amostras de maiores dimensões e mais representativas para a determinação da eficácia terapêutica destas substâncias.

Palavras-Chave: Psicadélicos; Alucinogénios; Doença Mental; Perturbação do Uso de Substâncias; Perturbação de Adição.

* Regionspsykiatrien Gødstrup, Region Midtjylland, Denmark; ✉ sara.dehanov@gmail.com

** Departamento de Saúde Mental, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca E.P.E.;

 <https://orcid.org/0000-0002-9238-6427>

Recebido / Received: 27/12/2020 - Aceite / Accepted: 20/03/2022

ABSTRACT

Background: Psychedelics are substances whose subjective effects include changes in perception, cognition and affect, as well as experiences of existential meaning. Classic or serotonergic psychedelics include molecules such as LSD, psilocybin, DMT and mescaline, among others. Since the 1950s, these substances have been investigated for the treatment of several mental disorders such as depression, anxiety and obsessive-compulsive disorder, as well as various substance use disorders.

Aims: Elaboration of a non-systematical review on the use of classic psychedelics in the treatment of mental disorders and substance use.

Methods: Non-systematic review of the literature published in the Pubmed/Medline database.

Results and Conclusions: Several studies investigating the mechanism of action, efficacy and safety of classic psychedelics in the treatment of depression, anxiety, obsessive-compulsive disorder were found, as well as for the treatment of alcohol, nicotine and other substance use disorders. The results were fundamentally positive, highlighting the potential of these substances in the treatment of the diverse disorders, providing, according to the studies, fast and mostly long-lasting clinical responses, as well as low risk of associated adverse effects. Although on a preliminary basis, classic psychedelics appear to be effective in the treatment of several mental disorders and substance use disorders. Further randomised controlled

trials with larger and more representative samples will be necessary to determine the therapeutic efficacy of these substances.

Key-Words: Psychedelics; Hallucinogens; Mental Illness; Substance Use; Addiction.

INTRODUÇÃO

As substâncias psicadélicas são um grupo diverso de substâncias sintéticas ou de ocorrência natural cujos efeitos subjetivos mais proeminentes incluem alterações da percepção, cognição e afeto, assim como experiências de teor existencial, envolvendo o sentido de propósito e do self¹. Estes efeitos psicoativos parecem ser a gênese da utilização destas substâncias por humanos desde há centenas de anos, sobretudo em contextos espirituais ou religiosos^{2,3}. Dentro da categoria dos psicadélicos estão englobadas diversas moléculas, entre elas os chamados psicadélicos clássicos, assim designados pelo seu agonismo nos receptores 5-HT_{2A} da serotonina³. Os psicadélicos clássicos mais comuns são o LSD (dietilamina do ácido lisérgico), a psilocibina, a mescalina (3,4,5-trimetoxifenetilamina) e o DMT (N,N-dimetiltriptamina)¹, cujas características se encontram especificadas no Quadro I.

Foi após a descoberta acidental dos efeitos subjetivos do LSD por Albert Hofmann em 1943⁴ e posteriormente, pelo isolamento e síntese da psilocibina em 1958⁵, que os psicadélicos começaram a ser amplamente investigados como potenciais ferramentas terapêuticas para diversas perturbações mentais⁶. Esta extensa investigação levou, ao longo dos anos, ao uso de diferentes designações para estes compostos, nomeadamente o uso inicial do termo “psicotomiméticos”, por se acreditar

Quadro I. Características dos psicadélicos clássicos mais comuns (*adaptado de Michael P. Bogenschutz¹*).

Nome	Origem	Dose e administração	Principal alvo neurobiológico	Duração de ação
LSD	Triptamina semi-sintética derivada do fungo <i>Claviceps purpurea</i>	50-200 mg Oral	Agonista parcial 5-HT _{2A} , Agonista 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} , D ₂ e α_2 adrenérgico	8-14h
Psilocibina	Diversas espécies de cogumelos	10-40 mg Oral	Agonista parcial 5-HT _{2A} (psilocina)	4-6h
DMT	Triptamina isolada de várias espécies de plantas e alguns animais. Produção endógena	5-75 mg Fumado, inalado, intravenoso, oral (<i>Ayahuasca</i>)	Agonista parcial 5-HT _{2A}	6-20 min
Mescalina	Isolada do cacto <i>Lophophora williamsii</i> , entre outras espécies	200-500 mg Oral	Agonista 5-HT _{2A}	8-12h

que mimetizavam a experiência psicótica³. Contudo, os efeitos subjetivos reportados nos estudos clínicos evidenciaram escassa correlação com verdadeiros modelos de perturbação mental, mas antes experiências a nível da percepção e de expansão do nível de consciência. Neste sentido, o termo “psicadélicos” foi cunhado por Humphrey Osmond em 1957⁷, sendo ainda hoje utilizado, a par da designação “alucinogénios”, usada em representatividade das alterações da percepção, apesar de, habitualmente, estas não corresponderem a verdadeiras alucinações¹.

Potenciais mecanismos de ação terapêuticos

Como previamente referido, os psicadélicos clássicos são agonistas parciais ou totais dos recetores 5-HT_{2A} da serotonina³. A maioria destas substâncias também se liga a outros recetores serotoninérgicos como os 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C}, no entanto, o principal mediador dos efeitos destas substâncias parece ser o agonismo 5-HT_{2A}, o que é reforçado pela inibição do

efeitos dos psicadélicos com a administração de um antagonista seletivo deste recetor^{3,8,9}. De referir ainda que alguns psicadélicos, entre os quais o LSD, ligam-se igualmente a recetores adrenérgicos e dopaminérgicos com menor afinidade, o que pode condicionar nuances na sua atuação, ainda que a evidência pareça indicar que estas substâncias têm efeitos fisiológicos e subjetivos idênticos, o que uma vez mais reforça a ação agonista 5-HT_{2A} como sendo a nuclear¹⁰. Os psicadélicos parecem assim atuar a nível de sistemas neurotransmissores reconhecidamente implicados em diversas perturbações mentais, nomeadamente as perturbações do humor e ansiedade, encontrando-se estas frequentemente associadas às perturbações de adição. Alguns exemplos são a ação dos psicadélicos a nível do sistema serotoninérgico, com aparente redução da expressão dos recetores 5-HT_{2A} a nível cortical¹¹, o que contraria a sobre-expressão destes recetores existente em indivíduos com depressão¹², ou a ação agonista a nível dos recetores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C} com potencial efeito ansiolí-

tico e antidepressivo de acordo com evidência experimental^{13,14}.

Apesar do mecanismo de ação terapêutica dos psicadélicos não ser totalmente conhecido, a evidência existente tem demonstrado diversos achados a nível neurofisiológico, neurotrófico e imunológico, que podem eventualmente representar o resultado de um mecanismo comum. Deste modo alguns dos referidos achados de acordo com a evidência experimental existente são:

- Aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), que se associa a aumento da neurogênese e neuroplasticidade¹¹ e cujos níveis e função se encontram alterados na depressão e ansiedade¹⁵. Este aumento parece ser condicionado de forma indireta pelo glutamato a nível cortical, cujos níveis se encontram incrementados por resultado do aumento da atividade dos neurónios piramidais (sobretudo no córtex pré-frontal) por ação da ativação dos recetores 5-HT_{2A}¹⁶. Este efeito pode explicar os resultados aparentemente duradouros destas substâncias de acordo com estudos experimentais apresentados posteriormente nesta revisão.
- Redução da atividade da chamada Rede Cerebral Padrão ou *default mode network* (DMN)^{17,18}, uma rede neuronal com elevado grau de conectividade funcional que se encontra ativada quando o indivíduo está desperto mas num estado introspetivo autorreferencial, sem desempenho de tarefas que requeiram atenção ou objetivos concretos¹⁹. Esta rede cerebral inclui regiões como o córtex cingulado

posterior, o córtex pré-frontal medial, e o córtex parietal lateral, medial e inferior¹⁹. Evidência indica que a hiper-conetividade desta rede cerebral se associa à depressão²⁰ através da intensificação do processo ruminativo autorreferencial, entre outras funções²¹.

- Ação anti-inflamatória mediante a inibição da produção de interleucinas e aumento dos níveis de citocinas anti-inflamatórias^{22,23}. De ressaltar o reconhecido papel da inflamação na depressão, com reconhecido impacto em diversos sistemas neurotransmissores incluindo as vias serotoninérgica, dopaminérgica e glutamatérgica²⁴.
- Inibição da atividade da amígdala^{25,26}, estrutura reconhecidamente implicada na depressão e ansiedade²⁷.

Para além dos aspetos farmacológicos, o potencial efeito terapêutico destas substâncias parece ser modulado por fatores contextuais, como a qualidade da experiência subjetiva imediata à toma de psicadélicos, as expectativas do paciente, e o contexto físico em que a experiência tem lugar, habitualmente designados na literatura como “*set and setting*”^{28,29}. No que toca ao papel do efeito placebo nos resultados obtidos com psicadélicos, apesar de alguns estudos relatarem poucos efeitos nos grupos de controlo com placebo^{30,31}, um estudo de Olson *et al*²⁸ que examinou apenas os fatores não farmacológicos utilizando um placebo, demonstrou que o contexto da experiência e as expectativas do paciente podem promover efeitos semelhantes aos dos psicadélicos. Adicionalmente, um ensaio clínico controlado, por Szigeti *et al*³² sugere que os potenciais be-

nefícios do uso de microdosagens de psicadélicos podem ser explicados pelo efeito placebo.

Perfil aditivo e perigosidade

Apesar de ainda hoje serem classificados de forma quase global como drogas ilícitas e com potencial lesivo e de abuso e dependência elevado, análises recentes mostram que os psicadélicos têm menor risco de malefícios para os consumidores e para os outros do que outras substâncias³³. De igual forma, um estudo populacional com 21.967 participantes (Krebs & Johansen, 2013) não identificou os psicadélicos como um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença mental, associando-se estes em alguns casos a uma menor percentagem de sofrimento psicológico, tratamentos farmacológicos ou alterações psicopatológicas³⁴. Adicionalmente, as percentagens de perturbações do uso de psicadélicos são baixas comparativamente com outras substâncias ilícitas³⁶. Em Portugal, e de acordo com dados do Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), observa-se uma tendência de descida da prevalência de consumo de psicadélicos, sendo as prevalências de consumo ao longo da vida destas substâncias marcadamente baixas quando comparadas com outras, como a cannabis³⁷.

Após o período de extensa investigação com psicadélicos que decorreu nas décadas de 1950 e 1960, nos últimos anos tem-se observado o ressurgir de nova investigação científica relativa ao uso destas substâncias como potenciais armas terapêuticas. A referida ênfase na investigação destas substâncias surge no contexto de evidência experimental preliminar positi-

va em estudos de metodologia mais robusta. O presente artigo pretende apresentar uma revisão não sistemática sobre a evidência experimental existente acerca da utilização dos psicadélicos clássicos no tratamento das perturbações mentais e de adição.

MÉTODOS

Os autores efetuaram uma revisão não sistemática da literatura publicada na base de dados *Pubmed/Medline* com as seguintes palavras-chave: “*psychedelics*” e/ou “*hallucinogens*” e/ou “*mental illness*” e/ou “*substance use*” e/ou “*addiction*”. Foram escolhidos os artigos considerados relevantes para o objeto do estudo. Foram igualmente procuradas referências bibliográficas adicionais que surgissem citadas nos artigos ou trabalhos obtidos.

RESULTADOS

Psicadélicos Clássicos no Tratamento de Perturbações Mentais

A partir da década de 1950, os psicadélicos clássicos começaram a ser amplamente utilizados em diversos estudos clínicos, aparentando potencial eficácia quando usados em conjunto com intervenções psicoterapêuticas no alívio da angústia associada a doenças terminais ou potencialmente fatais^{38,39}. Múltiplos estudos foram realizados desde então, sendo que uma revisão sistemática de ensaios clínicos publicados entre 1960 e 2017 sobre o uso de psicadélicos no tratamento de sintomas de angústia existencial associada a doenças potencialmente fatais revelou resultados positivos no papel destas substâncias na redução de sintomas depressivos e de ansiedade, com baixa percentagem de efeitos secundários associados⁴⁰.

Nas últimas décadas, diversos ensaios clínicos procuram comprovar a utilidade dos psicadélicos em perturbações mentais de elevada prevalência, como a depressão e a ansiedade, mas também noutras menos frequentes mas com marcado impacto no funcionamento pessoal como a perturbação obsessivo-compulsiva (POC).

Depressão

Ao longo dos últimos anos, vários estudos têm abordado os potenciais efeitos terapêuticos dos psicadélicos clássicos no tratamento da perturbação depressiva (na ausência de associação a doença física grave ou potencialmente fatal). Dois dos primeiros estudos (Osório *et al*, 2015; Sanches *et al*, 2016) foram ensaios clínicos abertos, com uma administração única de *ayahuasca* (preparado líquido de plantas contendo DMT) a pacientes com perturbação depressiva em contexto de internamento^{41,42}. Em ambos os casos foram verificadas reduções significativas dos sintomas depressivos de acordo com escalas de avaliação de sintomatologia depressiva ao 1º e 21º dias após administração da substância^{41,42}.

Posteriormente, um ensaio clínico aberto (Carhart-Harris *et al*, 2016) aportou resultados preliminares positivos quanto à eficácia da psilocibina em conjunto com intervenção psicológica na depressão resistente⁴³. Estes achados foram reforçados por um segundo ensaio clínico aberto (Carhart-Harris *et al*, 2018) cujos dados refletiram uma rápida redução dos sintomas depressivos numa amostra de 20 doentes com perturbação depressiva resistente, com manutenção significativa da melhoria seis meses após o tratamento⁴⁴.

Um ensaio clínico de 2018 por Palhano-Fontes *et al*, foi o primeiro estudo controlado, aleatorizado e duplamente cego, a testar o uso de psicadélicos no tratamento da depressão resistente⁴⁵. No referido estudo, foram selecionados 29 doentes com perturbação depressiva resistente, tendo 14 recebido uma única dose de *ayahuasca* e os restantes o placebo. Foi analisada a gravidade dos sintomas depressivos por intermédio das escalas *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) e a *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) pré-tratamento e aos dias 1, 2 e 7 após a toma das substâncias. Os resultados do estudo identificaram um rápido e maior efeito antidepressivo do *ayahuasca* em todas as fases quando comparado com placebo, sem ocorrência de efeitos adversos significativos⁴⁵.

Outro ensaio clínico controlado e aleatorizado de 2020 por Davis *et al*, estudou os efeitos da psilocibina em conjunto com intervenção psicológica em doentes com perturbação depressiva moderada a grave que não se encontravam medicados com antidepressivos. Foram distribuídos 27 doentes por dois grupos de tratamento com psilocibina: um grupo de tratamento imediato e um grupo que iria iniciar o tratamento 8 semanas após o primeiro, de forma a funcionar como grupo de controlo. Duas sessões de psilocibina foram realizadas (segunda dose superior à primeira) no contexto de psicoterapia de suporte. Os resultados foram avaliados com recurso à escala HDRS pré-tratamento e na 1ª e 4ª semanas após o tratamento. Do total de doentes, 24 completaram a intervenção e os resultados obtidos evidenciaram uma redução rápida, significa-

tiva e duradoura da sintomatologia depressiva após a realização do tratamento⁴⁶.

Outras perturbações

Os estudos sobre o efeito dos psicadélicos em sintomas ansiosos ou perturbações de ansiedade foram fundamentalmente conduzidos no contexto de doenças terminais ou potencialmente fatais. De acordo com os resultados de alguns destes estudos, foi verificada a viabilidade, segurança e aparente eficácia duradoura do uso de doses únicas ou múltiplas de psilocibina (moderadas a elevadas) e LSD (associada ou não a intervenção psicoterapêutica) no tratamento de queixas ansiosas reativas a doença oncológica avançada ou doenças potencialmente fatais⁴⁷⁻⁵¹. Adicionalmente, um estudo epidemiológico (Davis *et al*, 2016) identificou uma redução não intencional de sintomas ansiosos e depressivos com o uso de DMT em contexto espiritual e recreativo⁵². A experiência mística e espiritual desencadeada por estas substâncias parece constituir um dos mecanismos de ação ansiolítica e antidepressiva das mesmas, correlacionando-se diretamente com a duração dos resultados obtidos^{51,53}.

Apesar de existirem poucos estudos sobre a eficácia do uso de psicadélicos no tratamento da POC, a evidência indica que os sistemas serotoninérgicos onde estas substâncias atuam estão implicados na neurobiologia desta perturbação⁵⁴. Na literatura existem relatos de casos a reportar benefícios do uso de psicadélicos na POC, como um caso clínico de melhoria duradoura de sintomas com o uso de psilocibina⁵⁵. Um estudo duplamente cego de 2006 por Moreno *et al*, investigou a segurança, tolerabilidade e eficácia do uso de psilocibina

no tratamento de doentes com POC resistente ao tratamento⁵⁶. Nove doentes foram submetidos a administrações de psilocibina (até um máximo de 4) em diversas dosagens (25, 100, 200 e 300 mg/kg), administradas de forma aleatorizada, e avaliados com recurso à escala *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS) às 0, 4, 8 e 24 horas. Não foram identificados efeitos adversos de relevo excetuando um caso de hipertensão transitória, e observou-se a redução de sintomas da POC em todos os doentes, com manutenção dos efeitos para além das 24 horas⁵⁶. Apesar dos resultados positivos, a metodologia do estudo não permitiu observar um efeito de dose claro, além de que o placebo utilizado consistiu numa dose muito baixa de psilocibina.

Psicadélicos Clássicos no Tratamento de Perturbações de Adição

O potencial papel dos psicadélicos clássicos no tratamento das dependências químicas começou a ser investigado ainda na década de 1950 através de estudos para avaliar a eficácia do LSD no tratamento da dependência de álcool⁵⁷. Desde então, múltiplos estudos foram realizados incidindo no potencial terapêutico destas substâncias no tratamento da perturbação de uso de álcool (PUA), nicotina e substâncias ilícitas.

A PUA é provavelmente a dependência química mais estudada no que toca ao potencial efeito terapêutico dos psicadélicos nas adições. Uma meta-análise dos ensaios controlados e aleatorizados sobre o uso de LSD no tratamento da PUA publicados nas décadas de 1960 e 1970 (Krebs & Johansen, 2012), identificou resultados positivos na redução do consumo de álcool

após uma toma única de LSD⁵⁸. A psilocibina foi igualmente testada no tratamento da PUA num estudo preliminar aberto (Bogenschutz *et al*, 2015) que envolveu o uso de psilocibina em conjunto com tratamento psicoterapêutico, tendo-se observado uma redução imediata e duradora no consumo de álcool⁵⁹. Existem ainda dados que abordam o potencial papel positivo do consumo de *ayahuasca* na redução de consumo de álcool⁶⁰, ainda que sem a realização de ensaios clínicos aleatorizado. Garcia-Romeu *et al* (2019 e 2020)^{61,62} realizou dois inquéritos on-line para identificar o potencial efeito terapêutico dos psicadélicos num grupo de indivíduos com PUA e num outro grupo de indivíduos com consumos de cannabis, opiáceos ou estimulantes. No grupo de indivíduos com PUA (n=343)⁶¹, os psicadélicos mais usados foram o LSD e a psilocibina em doses moderada a elevadas, tendo sido reportada redução ou suspensão do consumo de álcool após o uso de psicadélicos em contexto não-clínico. Previamente à experiência com psicadélicos, 72% apresentavam critérios para dependência grave, sendo que após a experiência, 83% deixaram de cumprir critérios para PUA. No grupo de consumo de cannabis, opiáceos ou estimulantes (n=444)⁶² foi reportada redução ou suspensão do consumo após o uso de psicadélicos em contexto não-clínico. Após a experiência, 27% cumpriam critérios para perturbação devido ao uso de substâncias, comparativamente a 96% pré-experiência. Em ambos os grupos alvo de inquérito, observou-se que uma maior redução no consumo de substâncias se associava a maior dose usada, maior *insight*, experiências subjetivas do tipo místico e maior significado pessoal da experiência^{61,62}.

Ainda no que toca ao consumo de substâncias ilícitas, durante as décadas de 1960 e 1970 foram realizados estudos sobre o uso de LSD no tratamento da perturbação pelo uso de opiáceos (PUO) com potenciais resultados positivos, contudo, o desenho dos estudos não permitiu inferir a eficácia isolada do LSD^{63,64}. Adicionalmente, um estudo observacional (Thomas *et al*, 2013) com o uso de *ayahuasca* em combinação com terapia psicossocial numa população aborígene rural a realizar tratamento para perturbações de adição, identificou resultados positivos sobretudo ao nível do consumo de cocaína, com importante redução⁶⁵.

No que toca ao consumo de nicotina, um estudo (Johnson *et al*, 2014) com realização de 2-3 sessões de psilocibina em conjunto com um programa de 15 semanas de terapia cognitivo-comportamental obteve como resultado a abstinência de consumo de tabaco em 80% dos participantes ao fim de 6 meses de seguimento⁶⁶. Numa comparação entre os indivíduos que alcançaram a abstinência relativamente aos que mantiveram o consumo, constatou-se que os resultados positivos da psilocibina se associavam significativamente com a intensidade da experiência mística e do significado pessoal atribuído à mesma⁶⁷.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Nas últimas décadas a investigação em torno da utilidade terapêutica dos psicadélicos sofreu uma nova intensificação. Os resultados obtidos são fundamentalmente positivos ainda que preliminares, com necessidade de mais ensaios clínicos controlados e aleatorizados, e de amostras de maiores dimensões. Um

entreve relevante à investigação do potencial terapêutico destas substâncias é o facto das mesmas serem classificadas como drogas ilícitas em vários países⁶⁸. Adicionalmente, estas investigações requerem um elevado investimento em recursos humanos e tempo despendido pelos mesmos, o que condiciona custos aumentados⁶⁸.

Para além das referidas limitações, importa obter um maior conhecimento acerca do mecanismo de ação destas substâncias, o que poderia também promover o reconhecimento de novos alvos terapêuticos para diversas perturbações mentais e ampliar o conhecimento científico sobre o fenómeno da consciência. De igual forma, é relevante desenvolver um maior entendimento acerca da posologia utilizada e do seu potencial uso em combinação com outros psicofármacos e estratégias psicoterapêuticas.

Outro importante aspeto a ter em conta quando se aborda a temática dos psicadélicos é o seu potencial uso recreativo ou com fins meramente espirituais, de desenvolvimento pessoal ou de ampliação de capacidades cognitivas. O uso menos discriminado e fora do contexto clínico dos psicadélicos pode ser um fator gerador de ambiguidade na sua aplicação à população e contribuir para alguma desconfiança no uso clínico e/ou terapêutico destas substâncias. Esta é uma realidade que se verifica com outros psicofármacos já amplamente utilizados em meio clínico, como por exemplo o metilfenidato. Apesar deste ser um fármaco apenas aprovado para o tratamento da perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA), é reconhecida a ocorrência do seu uso não-clínico e abusivo

para obter um aumento da capacidade de concentração e *performance* em indivíduos sem PHDA.

Apesar das limitações supracitadas, revisões sistemáticas mostram resultados promissores dos psicadélicos no tratamento de diversas perturbações mentais e de adição^{69,70}. De acordo com os resultados dos estudos, estas substâncias parecem proporcionar uma resposta clínica de início rápido, com aparentes efeitos prolongados e baixo risco de efeitos secundários significativos, com uma administração única^{41,42,45,48}. Tais aspetos constituem importantes vantagens como potenciais psicofármacos, e também quando as contrapomos aos atuais tratamentos para diversas condições, como sejam a depressão, a ansiedade ou as perturbações de adição.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo. / *The authors have declared no competing interests exist.*

Fontes de Financiamento / *Funding:*

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. / *The authors have declared no external funding was received for this study.*

BIBLIOGRAFIA / *REFERENCES*

1. Bogenschutz MP, Nichols DE. The Pharmacology of Hallucinogens. In: Miller SC, Fiellin DA, Rosenthal RN, Saitz R. The ASAM Principles of Addiction Medicine. Philadelphia: Wolters Kluwer;2019. p. 607-652.

2. Crocq MA. Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(4):355-61.
3. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):264-355.
4. Hofmann A. How LSD originated. *J Psychedelic Drugs*. 1979;11(1-2):53-60.
5. Hofmann A, Heim R, Brack A, Kobel H. Psilocybin, a psychotropic substance from the Mexican mushroom *Psilocybe mexicana* Heim. *Experientia*. 1958;14:107-109.
6. Grinspoon L. LSD Reconsidered. *Sciences*. 1981;21:20-23.
7. Osmond H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann N Y Acad Sci* 1957;66:418-434.
8. Preller KH, Herdener M, Pokorny T, Planzer A, Kraehenmann R, Stämpfli P, et al. The Fabric of Meaning and Subjective Effects in LSD-Induced States Depend on Serotonin 2A Receptor Activation. *Curr Biol*. 2017;27(3):451-457.
9. 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;8:814.
10. Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(11):2114-2127.
11. Buckholtz NS, Zhou DF, Freedman DX, Potter WZ. Lysergic acid diethylamide (LSD) administration selectively downregulates serotonin2 receptors in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 1990;3(2):137-48.
12. Grahame-Smith DG. Serotonin in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 1992;6:5-13.
13. Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry*. 2003;53(3):193-203.
14. Jenck F, Bös M, Wichmann J, Stadler H, Martin JR, Moreau JL. The role of 5-HT2C receptors in affective disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 1998;7(10):1587-99.
15. Martinowich K, Manji H, Lu B. New *insights* into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. 2007;10(9):1089-93.
16. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin, via 5-HT2A receptors, increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release. *Brain Res*. 1999;825(1-2):161-71.
17. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(6):2138-43.
18. Palhano-Fontes F, Andrade KC, Tofoli LF, Santos AC, Crippa JA, Hallak JE, et al. The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118143.
19. Mak LE, Minuzzi L, MacQueen G, Hall G, Kennedy SH, Milev R. The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connect*. 2017;7(1):25-33.
20. Greicius MD, Flores BH, Menon V, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: Abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*. 2007;62(5):429-37.
21. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, et al. The default mode network and self-referential proces-

- ses in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(6):1942-7.
22. House RV, Thomas PT, Bhargava HN. Immunological consequences of in vitro exposure to lysergic acid diethylamide (LSD). *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1994;16(1):23-40.
 23. Szabo A, Kovacs A, Frecska E, Rajnavolgyi E. Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells. *PLoS One*. 2014;9(8):e106533.
 24. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34.
 25. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep*. 2017;7(1):13187.
 26. Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, et al. Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biol Psychiatry*. 2015;78(8):572-81.
 27. Anand A, Shekhar A. Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;985:370-88.
 28. Olson JA, Suissa-Rocheleau L, Lifshitz M, Raz A, Veissière SPL. Tripping on nothing: placebo psychedelics and contextual factors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(5):1371-1382.
 29. Leary T, Litwin Gh, Metzner R. Reactions to Psilocybin Administered in A Supportive Environment. *J Nerv Ment Dis*. 1963;137:561-73.
 30. Liechti ME, Dolder PC, Schmid Y. Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(9-10):1499-1510.
 31. Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol*. 2011;25(11):1434-52.
 32. Szigeti B, Kartner L, Blemings A, Rosas F, Feilding A, Nutt DJ, et al. Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *Elife*. 2021;10:e62878.
 33. Nutt DJ, King LA, Phillips LD; Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 2010;376(9752):1558-65.
 34. Krebs TS, Johansen PØ. Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One*. 2013;8(8):e63972.
 35. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2019 National Survey on Drug Use and Health. Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2020.
 36. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2019: Trends and Developments. Publications Office of the European Union. Luxembourg, 2019.
 37. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências: Direção de Serviços de Monitorização e Informação. Relatório

- Anual 2018. A situação do País em Matéria de Drogas e Toxicod dependências. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências, 2019.
38. Kast E. Attenuation of anticipation: a therapeutic use of lysergic acid diethylamide. *Psychiatr Q.* 1967;41:646-657.
39. Kurland AA. LSD in the supportive care of terminally ill cancer patient. *J Psychoactive Drugs* 1985;17:279-290.
40. Reiche S, Hermle L, Gutwinski S, Jungaberle H, Gasser P, Maji T. Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life-threatening disease: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;81:1-10
41. Osório Fde L, Sanches RF, Macedo LR, Santos RG, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Braz J Psychiatry.* 2015;37(1):13-20.
42. Sanches RF, de Lima Osório F, Dos Santos RG, Macedo LR, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, et al. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(1):77-81.
43. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(7):619-27.
44. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(2):399-408.
45. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med.* 2019;49(4):655-663.
46. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2020:e203285.
47. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(1):71-8.
48. 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. *J Nerv Ment Dis.* 2014;202(7):513-20.
49. 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.
50. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1181-1197.
51. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in pa-

- tients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1165-1180.
52. Davis AK, So S, Lancelotta R, Barsuglia JP, Griffiths RR. 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2019;45(2):161-169.
53. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;218(4):649-65.
54. Murphy DL, Zohar J, Benkelfat C, Pato MT, Pigott TA, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder as a 5-HT subsystem-related behavioural disorder. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989;(8):15-24.
55. Wilcox JA. Psilocybin and Obsessive Compulsive Disorder. *J Psychoactive Drugs.* 2014;46(5):393-5.
56. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(11):1735-40.
57. Chwelos N, Blewett DB, Smith CM, Hoffer A. Use of d-lysergic acid diethylamide in the treatment of alcoholism. *Q J Stud Alcohol.* 1959;20:577-90.
58. Krebs TS, Johansen PØ. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol.* 2012;26(7):994-1002.
59. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PC, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol.* 2015;29(3):289-99.
60. Barbosa PCR, Tófoli LF, Bogenschutz MP, Hoy R, Berro LF, Marinho EAV, et al. Assessment of Alcohol and Tobacco Use Disorders Among Religious Users of Ayahuasca. *Front Psychiatry.* 2018;9:136.
61. Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid F, Erowid E, Griffiths RR, Johnson MW. Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use. *J Psychopharmacol.* 2019;33(9):1088-1101.
62. Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid E, Erowid F, Griffiths RR, Johnson MW. Persisting Reductions in Cannabis, Opioid, and Stimulant Misuse After Naturalistic Psychedelic Use: An Online Survey. *Front Psychiatry.* 2020;10:955.
63. Ludwig AM, Levine J. A controlled comparison of five brief treatment techniques employing LSD, hypnosis, and psychotherapy. *Am J Psychother.* 1965;19:417-35.
64. Savage C, McCabe OL. Residential psychedelic (LSD) therapy for the narcotic addict. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 1973;28(6):808-14.
65. Thomas G, Lucas P, Capler NR, Tupper KW, Martin G. Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. *Curr Drug Abuse Rev.* 2013;6(1):30-42.
66. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol.* 2014;28(11):983-92.
67. Garcia-Romeu A, Griffiths RR, Johnson MW. Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr Drug Abuse Rev.* 2014;7(3):157-64

68. Nutt D. Psychedelic drugs-a new era in psychiatry?. *Dialogues Clin Neurosci.* 2019;21(2):139-147.
69. Dos 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.
70. Andersen KAA, Carhart-Harris R, Nutt DJ, Erntzoe D. Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: A systematic review of modern-era clinical studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2021;143(2):101-118.