

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JOÃO VICTOR SILVA E SILVA

**LSD: DE DROGA ILÍCITA A POSSIBILIDADE TERAPÊUTICA PARA  
DISTÚRBIOS PSICOLÓGICOS**

Florianópolis

2021

João Victor Silva e Silva

**LSD: DE DROGA ILÍCITA A POSSIBILIDADE TERAPÊUTICA PARA  
DISTÚRBIOS PSICOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia do  
Centro de Ciências da Saúde da Universidade  
Federal de Santa Catarina como requisito para  
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lílian Sibelle Campos  
Bernardes

Florianópolis

2021

João Victor Silva e Silva

**LSD: DE DROGA ILÍCITA A POSSIBILIDADE TERAPÊUTICA PARA DISTÚRBIOS  
PSICOLÓGICOS**

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 03 de maio de 2021

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Marení Rocha Farias  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Lílian Sibelle Campos Bernardes  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Miriam de Barcellos Falkenberg  
Avaliador(a)  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Antonio de Pádua Carobrez  
Avaliador(a)  
Universidade Federal de Santa Catarina

*Este trabalho é dedicado à minha família, amigos e todos que me apoiaram ao longo dessa longa jornada chamada graduação.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me iluminar, abençoar e fortalecer ao longo de todos os obstáculos que são postos em minha frente, por garantir que eu tome as decisões corretas e me tornar resiliente.

Aos meus pais, Christiane e Júlio, por dedicarem tanto tempo e energia das suas vidas pelo meu bem-estar, educação e futuro. Por todas as orações realizadas em meu favor, pela preocupação, incentivo e por acreditarem em mim a qualquer passo que eu dê adiante.

Ao meu irmão Vinícius, por me mostrar o valor da vida e pela amizade. Por lembrar que nem tudo será fácil, mas enquanto houver dedicação, o caminho valerá a pena.

Aos meus avós Adilson (*in memorian*) e Lenir, por garantirem que eu tivesse uma educação boa, por todos os ensinamentos, momentos felizes, histórias e por cuidarem de mim através de suas orações.

A todos meus amigos e amigas, especialmente Kamila, Luiza, Jessica, Manoella e Tauana, por me dar forças, conselhos, abraços, risadas, conversas, desabafos, conciliações e, acima de tudo, ajudarem a moldar a pessoa que sou hoje.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Lílian Sibelle Campos Bernardes, que mesmo durante uma pandemia, garantiu que este trabalho fosse escrito da melhor forma possível, pelos incentivos e a motivação de seguir em frente. Por me mostrar o valor da profissão farmacêutica, a importância da Universidade e pelas mensagens de carinho ao longo de toda graduação.

Por fim, agradeço ao meu namorado Diogo, pela mudança que trouxe em mim, pelo amadurecimento que tive ao seu lado. Por, após cada momento triste, secar minhas lágrimas e trazer um sorriso. Agradeço por estar ao meu lado, pelo apoio, paciência, carinho e amizade.

## RESUMO

LSD é uma substância alucinógena da classe dos alcaloides, sintetizada pela primeira vez em 1938, por Albert Hoffmann. Diversos estudos foram realizados em busca de um possível uso terapêutico no tratamento de alcoolismo e esquizofrenia, porém, ele foi classificado como droga ilegal. Desde então, o uso mais comum da substância tornou-se o recreativo. O LSD tem um mecanismo de ação do tipo pleiotrópico, agindo em diferentes neurotransmissores e áreas do cérebro. Sua principal via de administração é a oral, através de *blotters*, e a dose ativa mais utilizada é de 50 a 200 µg. Os efeitos mais comuns são mudanças na percepção corporal, sinestesia, distúrbios de pensamento, euforia, mudanças fisiológicas, bom-humor, felicidade, paz e visualização de imagens caleidoscópicas. O LSD não é caracterizado como substância tóxica em dosagens de baixa a moderada, o que não significa que seja uma droga livre de sequelas. O perfil toxicológico dos *blotters* muda a cada ano, dando espaço às novas substâncias psicoativas, com uma redução no número de *blotters* contendo LSD puro. Uma nova onda de pesquisas, conhecida como “renascença psicodélica”, tem utilizado substâncias psicodélicas para fins terapêuticos. O *microdosing* é uma prática recente que busca utilizar doses baixas dessas substâncias para melhora da qualidade de vida. Um grupo que pode se beneficiar do uso terapêutico do LSD é o de pacientes que sofrem de doenças comprometedoras da qualidade de vida, como câncer, espondilite, depressão, ansiedade, déficit de atenção etc. A busca por alternativas terapêuticas é necessária, e substâncias psicodélicas podem ter um efeito benéfico quando designadas a determinados grupos de pacientes e utilizadas de maneira controlada e segura.

**Palavras-chave:** dietilamida de ácido lisérgico, LSD, distúrbios psicológicos, uso terapêutico

## ABSTRACT

LSD is a hallucinogenic substance in the alkaloids class, first synthesized in 1938 by Albert Hoffmann. Several studies have been carried out in search of a possible therapeutic use for alcoholism and schizophrenia, however, it has been classified as an illegal drug. Since then, the most common use of the substance has become recreational. LSD has a pleiotropic mechanism of action, acting on different neurotransmitters and areas of the brain. Its main route of administration is oral, through blotters, and the most used active dose ranges from 50 to 200 µg. The most common effects are changes in body perception, synesthesia, thought disorders, euphoria, physiological changes, good mood, happiness, peace, and visualization of kaleidoscopic images. LSD is not characterized as a toxic substance when in low to moderate doses, but that does not mean it is a drug free of sequelae. The toxicological profile of blotters changes every year, since new psychoactive substances are on the rise, with a reduction in the number of blotters containing pure LSD. A new wave of research, known as the “psychedelic renaissance”, has been using psychedelics for therapeutic purposes. Microdosing is a recent practice that seeks to use low doses of these substances to improve quality of life. One group that can benefit from the therapeutic use of LSD is that of patients suffering from life-threatening diseases, such as cancer, spondylitis, depression, anxiety, attention deficit etc. The search for therapeutic alternatives is necessary, and psychedelics can have a beneficial effect when assigned to certain groups of patients and used in a controlled and safe setting.

**Keywords:** lysergic acid diethylamide, LSD, psychological disorders, therapeutic use

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	16
2.1 OBJETIVO GERAL .....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	17
<b>4. DESENVOLVIMENTO</b> .....	18
4.1. MECANISMO DE AÇÃO DO LSD.....	20
4.2 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DO LSD.....	26
4.3. TOXICIDADE DO LSD .....	30
4.4 USO DO LSD NA ATUALIDADE .....	33
<b>4.4.1. <i>Microdosing</i> com LSD</b> .....	35
4.5 LSD E ALCOOLISMO .....	38
4.6 LSD E ESQUIZOFRENIA.....	41
4.7. LSD E DOENÇA DE ALZHEIMER .....	45
4.8 LSD E ANSIEDADE ASSOCIADA A DOENÇAS COMPROMETEDORAS DE VIDA .....	46
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	50
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	52

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da dietilamida do ácido lisérgico (LSD) .....	18
Figura 2 - Estruturas químicas da lisurida e dietilamida do ácido lisérgico .....	22
Figura 3 - Estrutura química da triptamina .....	22
Figura 4 – Biossíntese da serotonina .....	23
Figura 5 – Estruturas químicas da 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI) e 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina (DOB) .....	24
Figura 6 - Interações da dietilamida do ácido lisérgico no sistema nervoso central ..	25
Figura 7 - Exemplo de uma EVA para dor.....	27
Figura 8 - Alguns dos principais metabólitos formados a partir do LSD .....	30
Figura 9 - Número de apreensões de <i>blotters</i> no Estado de Santa Catarina no período de 2011-2017 .....	34
Figura 10 - Presença de LSD (em porcentagem) nos <i>blotters</i> apreendidos no Estado de Santa Catarina no período de 2011-2017 .....	35
Figura 11 – Estruturas químicas da dietilamida de ácido lisérgico e serotonina .....	44
Figura 12 – Transtornos psicológicos dos participantes no estudo de GASSER et al. (2014).....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATV	Área tegmental ventral
C <sub>máx</sub>	Concentração máxima no plasma
CPF	Córtex pré-frontal
DA	Dopamina
DAG	Diacilglicerol
DEA	<i>Drug Enforcement Administration</i>
DOB	2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina
DOC	2,5-dimetoxi-4-cloroanfetamina
DOI	2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina
EUA	Estados Unidos da América
EVA	Escala visual analógica
FDA	<i>The United States Food and Drug Administration</i>
GAD-7	<i>Generalized Anxiety Disorder 7-item scale</i>
IC	Intervalo de confiança
IP <sub>3</sub>	Inositol trifosfato
LAE	Etilamida de ácido lisérgico
LC	<i>Locus Ceruleus</i>
LSD	Dietilamida do ácido lisérgico
MAPS	<i>Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies</i>
NDR	Núcleo dorsal da rafe
NIA	<i>National Institute on Aging</i>
NIH	<i>Nacional Institute on Drug Abuse</i>
NIMH	<i>National Institute on Mental Health</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
NSP	Novas substâncias psicoativas
O-H-LSD	2-oxo-3-hidroxi-LSD
OMS	Organização Mundial da Saúde

PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire</i>
PKC	Proteína quinase C
QBI	<i>Queensland Brain Institute</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SOC-13	<i>Sense of Coherence 13-item scale</i>
STAI	<i>Spielberger State-Trait Anxiety Inventory</i>
$T_{1/2}$	Tempo de meia-vida
TAAR <sub>1</sub>	<i>Trace amine associated receptor 1</i>
$T_{\text{máx}}$	Tempo estimado para atingir $C_{\text{máx}}$
UGT	UDP-glucoronisiltransferase

## 1. INTRODUÇÃO

Em termos amplos, uma droga é qualquer substância que altere as funções mental, física ou emocional. Portanto, isso traz consigo um problema de que essa definição não distingue as substâncias quanto à sua legalidade ou aceitabilidade social, nem diferencia o que é um fármaco, medicamento ou droga de abuso (KEANE et al., 2000).

Fármacos são substâncias químicas ativas, com estruturas conhecidas e efeitos conhecidos, capazes de alterar processos bioquímicos ou fisiológicos. Medicamentos são substâncias ou preparações obtidas a partir da combinação de um ou mais fármacos com excipientes, elaboradas em farmácias ou indústrias farmacêuticas e atendem especificações técnicas e legais. Ambos são desenvolvidos com a finalidade de diagnosticar, prevenir, tratar e curar um estado fisiopatológico ou doenças (SCHENKEL; MENGUE, PETROVICK, 2013; BARREIRO; FRAGA, 2015). Drogas de abuso têm como definição serem aquelas que provocam alterações físicas ou psíquicas, sem promover melhoria de saúde ou do bem-estar e, como a denominação sugere, podem ser utilizadas de maneira abusiva pelo homem. Geralmente não são legalizadas e são utilizadas para causar sensações de prazer ao usuário, podendo apresentar diversos sintomas de intoxicação, como distorções da realidade ou alterações de humor (MENDES, 2015).

Historicamente, drogas foram usadas em cerimônias religiosas, para propósitos medicinais ou como mercadoria. Sacerdotes e xamãs utilizam plantas há milênios, como o cogumelo *Amanita muscaria*, que é o centro de rituais religiosos na Ásia Central há pelo menos 4000 anos. Intérpretes da “Odisseia”, de Homero, suspeitam que a poção recebida por Helena de Troia para tratar guerreiros era um preparado contendo ópio. Drogas como álcool, tabaco e nicotina, por suas propriedades psicotrópicas leves, são exemplos de drogas amplamente consumidas como mercadoria e de uso recreacional (CROCQ, 2007).

As drogas de abuso podem ser classificadas quanto à sua origem em natural, semissintéticas e sintéticas. 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*) e as folhas de *Cannabis sativa*. Aquelas classificadas como semissintéticas 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).

Geralmente, as drogas sintéticas que são utilizadas para uso recreacional derivam de fármacos que, devido às suas contraindicações, não tiveram uso farmacológico iniciado ou tiveram interesse terapêutico escasso. Estas podem ser classificadas em cinco grupos básicos: derivados da anfetamina, opiáceos sintéticos ou opioides, análogos da fenciclidina, derivados da metaqualona e outras drogas difíceis de classificar, como o oxibato de sódio e o ácido gama-hidroxibutírico (LLORET; ESPADA, 2009).

A classificação farmacológica das drogas de abuso e/ou fármacos leva em conta a estrutura química e mecanismo de ação, subdividindo-se, então, em depressoras, estimuladoras e perturbadoras (LIMA, 2013). As drogas depressoras são aquelas que diminuem a atividade cerebral, ou seja, atenuam a atividade de neurotransmissores. Aquelas drogas que aumentam a atividade do sistema nervoso central (SNC), por amplificar a atividade de neurotransmissores ou causarem o acúmulo destes nas fendas sinápticas são denominadas de estimulantes. Por fim, as drogas que agem modificando qualitativamente a atividade do cérebro, fazendo este funcionar fora do seu normal, são denominadas de perturbadoras. Ou seja, as interações das diferentes moléculas com os sítios de ligação/receptores dos neurotransmissores vão fazer com que aconteçam os efeitos causados pelas substâncias que agem no sistema nervoso central. (CEBRID, 2014).

Ao curso da última década, em especial, o interesse por psicodélicos como alternativa terapêutica para distúrbios psicológicos ressurgiu (BELOUIN, 2018). Estudos clínicos investigando a ação do LSD como possível terapia para Alzheimer (FAMILY et al., 2019) e ansiedade em pacientes com doenças que comprometem a vida (GASSER et al., 2014), estão cada vez mais comuns, com grande interesse científico.

O LSD foi sintetizado pela primeira vez em 1938, na Suíça, pelo químico Albert Hoffmann. Ele trabalhava para os Laboratórios Sandoz, e inicialmente buscava um

novo hemostático, que pudesse tratar doenças do sistema respiratório e cardiovascular. A pesquisa teve início a partir da mistura de fungos do centeio produtores de alcaloides do Ergot, com uma variedade de amins. O LSD<sub>25</sub> foi o vigésimo quinto desses derivados. Estudos preliminares em animais não obtiveram os resultados esperados, e a substância foi deixada de lado. Cinco anos após isso, Hoffmann sentiu que aquela molécula poderia ser promissora, e resolveu sintetizá-la novamente. Devido à ingestão da substância, ele teve sensações nunca sentidas, uma espécie de transcendência do corpo. Isso fez com que a pesquisa com o LSD retomasse, na esperança de que pudesse provocar relaxamento mental em estados de ansiedade e neuroses obsessivas (ULRICH, PATTEN, 1991; LEE et al., 1992; MAPS, 2007).

O cuidado paliativo está emergindo como preocupação da saúde pública, visto que certos períodos da vulnerabilidade podem causar momentos de estresse e ansiedade ao paciente, o que atrapalha seu bem-estar geral (HOWELL et al., 2015). Pacientes com doenças que podem levar à morte frequentemente não conseguem obter alívio emocional a partir dos tratamentos atualmente disponíveis. Além disso, dores crônicas, depressão e ansiedade podem tornar-se problemas sérios para estes indivíduos (GASSER et al., 2014). Pacientes com câncer em estágio avançado ou terminal, quando questionados, relatam que assuntos espirituais ou existenciais têm grande importância para aliviar os sintomas relacionados à ansiedade ou depressão (BOGENSCHUTZ; ROSS, 2016).

O primeiro experimento envolvendo alucinógenos como intervenção farmacológica para ajudar pacientes terminais ocorreu nos anos 60, pelo médico Eric Kast, em Chicago. Este publicou um estudo em 1964, comparando a efetividade analgésica de dois medicamentos potentes (diidromorfinona e meperidina) com a do LSD; nesta pesquisa, indivíduos que sofriam de câncer, gangrena dos pés ou pernas e herpes zoster, relataram que o efeito analgésico do LSD foi maior do que os de outros medicamentos em teste (MCLAUGHLIN; GROF; HALIFAX, 1978). Recentemente, um estudo realizado na Suíça retomou a pesquisa de psicoterapia associada ao LSD para tratamento de condições relacionadas a doenças com risco de vida. O acompanhamento dos participantes demonstrou reduções da expressão de ansiedade e aumento na qualidade de vida dos pacientes (GASSER et al., 2014; 2014)

O acesso a informações está cada vez mais amplo, diversificado e disseminado, o que inclui também informações relacionadas ao uso de drogas. Em algumas redes sociais, como o YouTube, existem vídeos de pessoas relatando uso de substâncias psicodélicas através de *microdosing*<sup>1</sup> como terapia autogerenciada para ansiedade e depressão. De acordo com um dos canais que aborda o tema, *PsychedSubstance*, efeitos de *microdosing* de LSD são similares aos da autoadministração de metilfenidato, porém com menores efeitos adversos graves, quando comparados. Isso demonstra uma vertente aberta à exploração para administração segura dessas substâncias, caso haja pesquisa suficiente que explore a estrutura química ativa dessas substâncias (HUPLI et al., 2019).

No cenário atual, existem duas perspectivas delineadas sobre psicodélicos, incluindo o LSD: por um lado, são drogas ilícitas na maioria dos países, devido às consequências provocadas pelo uso destas, o que implica numa conjuntura onde a comercialização e porte dessas substâncias é crime; e, em alternativa, percebe-se um emergente número de pessoas diagnosticadas ou com sintomas de transtornos psicológicos, sendo estes desafios à saúde mental e bem-estar geral da população. Alternativas terapêuticas são desenvolvidas continuamente para diversas patologias, e doenças psicológicas não devem ser exceção à evolução da indústria farmacêutica (BELOUIN, 2018). Com isso, psicodélicos voltam como possíveis fármacos, caso pesquisa suficiente seja realizada e permitida pelos Estados (MAPS, 2007). Comparar as diferentes facetas dessas substâncias, no presente, é interessante e mostra sua importância dentro da indústria farmacêutica, tanto como ferramenta forense na detecção do porte dessas substâncias e seu caráter ilegal, quanto meio de desenvolvimento de novos fármacos.

---

<sup>1</sup> A ingestão de baixíssimas doses de drogas psicodélicas (entre 5-10% da dose tradicional), de forma rotineira, sem intenção vivenciar os efeitos tipicamente conhecidos em doses normais da droga (LEA et al., 2020)

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um levantamento bibliográfico sobre os usos da droga dietilamida de ácido lisérgico, traçar um histórico de síntese, características farmacológicas e toxicológicas e apresentar a dualidade dessa substância desde o uso como droga de abuso à ferramenta de pesquisa científica como alternativas terapêuticas.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Apresentar a evolução do uso dessa substância ativa desde síntese como possível fármaco até o uso para recreação e possível alternativa terapêutica.
- b) Relatar aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicológicos do psicodélico referido neste projeto.
- c) Apresentar estudos clínicos que foram e estão sendo realizados com LSD, de forma a identificar melhoria no tratamento de condições psicológicas após o uso desse ativo.
- d) Identificar quais foram os benefícios apresentados após o uso do LSD em grupos particulares e como isso pode influenciar na terapêutica destes.

### 3. METODOLOGIA

A pesquisa consistiu em uma revisão bibliográfica do tipo integrativa e descritiva, a fim de elaborar um levantamento de dados que condensasse 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. Isso faz com que seja possível a construção de um texto que reúna e resuma o conhecimento de um determinado assunto em um estudo (ROTHER, 2007).

A pesquisa bibliográfica abordou temas como história e síntese dessas substâncias, evolução quanto ao uso e disseminação social, farmacocinética e farmacodinâmica, aspectos toxicológicos e forenses, e o processo de desenvolvimento, aplicação e validação das drogas como possíveis alternativas terapêuticas para condições psicológicas na última década. Foram utilizados artigos encontrados em bases de dados tais quais Web of Science, Scielo e PubMed. As palavras-chaves utilizadas foram: *LSD, Research, History, Clinical Trial*, em inglês e português. Como descritores, foram utilizados os seguintes, tanto em português quanto em inglês: Mecanismo de Ação, Toxicidade, Ansiedade, Depressão, Terapia – todos acompanhados da substância abordada no trabalho na sua sequência. Além disso, sites que contenham informações públicas pertinentes como Anvisa, FDA, ONGs, WHO e órgãos de saúde também foram utilizados como referências.

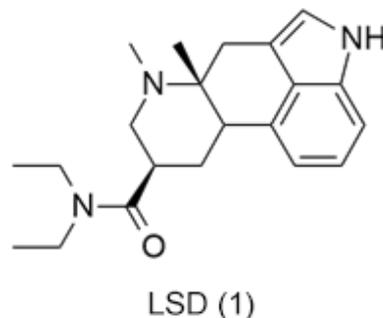
Como critério de inclusão para seleção dos artigos, foram escolhidos aqueles publicados em português ou inglês, desde que, após sua leitura, englobassem quaisquer tópicos abordados no trabalho, independente da data de publicação. Como critério de exclusão, foram eliminados aqueles artigos que não estavam disponíveis em texto completo.

Estruturas químicas relevantes para o trabalho foram reproduzidas pelo autor com base naquelas apresentadas na base de dados PubChem, pelo programa ACD/ChemSketch®.

#### 4. DESENVOLVIMENTO

A dietilamida do ácido lisérgico (1) (LSD) foi sintetizada por Albert Hoffmann, nos Laboratórios Sandoz, em 1938, na esperança de que seria útil no tratamento de doenças circulatórias e respiratórias, pela similaridade estrutural com a dietilamida do ácido nicotínico, um analéptico conhecido (MAPS, 2007). Caracteriza-se como um sólido incolor, transparente ou branco, inodoro e insípido. Atualmente, é mais encontrado em papéis, chamados de *blotters*, onde é pingada uma quantidade da substância; porém, também pode ser identificado nas suas formas líquida, cristalina, ou em tabletes (NIH, 2019). Hoffmann iniciou seus estudos isolando o ácido lisérgico dos alcaloides do Ergot, grupo de fungos do centeio, e combinando-o com uma variedade de diferentes aminas. Ele sintetizou derivados do ácido lisérgico, esperando atividades farmacológicas novas. A vigésima quinta substância sintetizada foi a dietilamida de ácido lisérgico, explicando a origem do LSD<sub>25</sub> (ULRICH, PATTEN, 1991). Estudos preliminares em animais de laboratório mostraram que mesmo durante a narcose, eles permaneceram agitados e os cientistas do Sandoz perderam interesse na pesquisa.

Figura 1 – Estrutura química da dietilamida do ácido lisérgico (1) (LSD)



Fonte: Elaborado pelo autor

Por cinco anos, a substância ficou engavetada, até Hoffmann retomar os estudos por achar que valeria a pena dedicar mais tempo na pesquisa. Em 1943, após repetir a síntese do LSD<sub>25</sub>, Hoffmann acidentalmente ingeriu uma quantidade da substância e sentiu um estado de intoxicação que não chegava a ser desconfortável, e sim alterava sua percepção do mundo (LEE et al., 1992). Após isso, o cientista iniciou uma fase de testes em si mesmo, ingerindo uma solução aquosa com 0,25 mg de LSD via oral, na intenção de descobrir o potencial de ação de substância. Após a ingestão, ele relatou alterações de tempo e espaço, tontura, transformações

demoníacas, sensação de estar fora do seu próprio corpo e imagens caleidoscópicas. O dia seguinte, entretanto, foi o pontapé que fez com que Hoffmann buscasse o investimento em testes envolvendo o LSD-25:

Uma sensação de bem-estar e vida renovada fluiu por mim. O café da manhã estava delicioso e me deu um prazer extraordinário. O mundo parecia recém-criado. Todos os meus sentidos vibraram em um estado de maior sensibilidade, que persistiu por todo o dia. Este autoexperimento mostrou que o LSD-25 se comportava como uma substância psicoativa com propriedades e potência extraordinárias. (HOFFMANN, 1980, p. 14)

Isso fez com que a pesquisa com o LSD retomasse, na esperança de que pudesse provocar relaxamento mental em estados de ansiedade e neuroses obsessivas (MAPS, 2007). Em 1947, Sandoz comercializou a dietilamida de ácido lisérgico sob o nome “Delysid®” como uma panaceia psiquiátrica, ou seja, curaria desde esquizofrenia e comportamentos criminais até alcoolismo (CESAR, 2013). Tratando-se de pacientes que faziam acompanhamento psiquiátrico, a empresa farmacêutica recomendava o uso da substância não só para facilitar a comunicação do paciente em relação ao médico, mas, além disso, o uso pelo psiquiatra para que pudesse ter um melhor entendimento da situação dos pacientes. Essa área da pesquisa farmacêutica coincidiu simultaneamente com o rápido avanço de descoberta de medicamentos para tratamento da ansiedade, depressão e psicose. Os benefícios desses ativos para doenças intratáveis aumentaram a esperança para o LSD e outras substâncias psicodélicas, por sua capacidade de produzir estados psicóticos transitórios e igualmente psicoterapêuticos, pela capacidade de aliviar esses estados (BELOUIN; HENNINGFIELD, 2018).

As pesquisas iniciais testando o potencial terapêutico do LSD ocorreram a partir de 1947 e foram conduzidas em pacientes esquizofrênicos, na esperança de que poderia diminuir a ocorrência e intensidade de crises desses pacientes. Portanto, alterações de comportamento nestes pacientes, após serem tratados com LSD, não foram perceptíveis. Por outro lado, nos pacientes saudáveis, também tratados, observou-se o aparecimento de comportamentos similares com o comportamento de esquizofrênicos. Em 1952, dois pesquisadores tentaram uma aproximação focando no possível mecanismo de ação do LSD, e buscaram explicações para os sintomas produzidos pelo uso da substância. Eles perceberam que o LSD aumentava os níveis de adrenocromo, produto da oxidação da adrenalina – isso explicaria os sintomas psicotomiméticos da droga (OSMOND; SMYTHIES, 1952). Esses achados fizeram

com que houvesse maior número de estudos envolvendo a relação entre o adrenocromo e os esquizofrênicos, porém não foi encontrado adrenocromo no sangue desses pacientes, fazendo com que a teoria caísse.

Na psicoterapia, havia dois tipos principais de terapia para trabalhar com o LSD: a terapia psicolítica e a terapia psicodélica. A primeira vertente teve sua origem com psiquiatras europeus, que induziam estados mentais através da droga que pudessem resgatar memórias infantis e aproveitar ao máximo o tempo da sessão de terapia. Para isso, era administrada uma a duas vezes na semana anterior à sessão uma dose de 50-200 µg da droga (a dosagem era ajustada individualmente, de modo que ainda permitisse uma comunicação viável entre paciente e psiquiatra). Já a vertente psicodélica tratava-se da administração de uma dose grande de LSD (por volta de 400 µg) após semanas de sessões de terapia diárias, sendo utilizada principalmente em pacientes alcólatras, viciados e com problemas de personalidade, na busca de uma mudança rápida de comportamento (ULRICH, PATTEN, 1991; NICHOLS, 2018).

O início da queda de uso terapêutico do LSD se deu pelo uso da substância fora do consultório psiquiátrico: muitos desses achavam que a experiência trazida pela droga não deveria restringir-se ao ambiente de trabalho. Alguns psiquiatras chegavam a dizer que a substância era, na verdade, um instrumento para o nascimento de uma raça nova de humanos – mais inteligentes, amáveis e evoluídas espiritualmente. Na década de 70, publicidade sobre os efeitos negativos da substância como *flashbacks*<sup>2</sup> e *bad trips*<sup>3</sup>, além de uma legislação proibitiva e os esforços policiais conseguiram diminuir a popularidade da droga. No início da década de 80, o uso do LSD em psicoterapia foi desacreditado e o estudo científico da droga cessou (CESAR, 2013).

#### 4.1. MECANISMO DE AÇÃO DO LSD

Para melhor entendimento dos estudos clínicos que foram e estão sendo realizados com a dietilamida de ácido lisérgico, é necessário buscar entender o mecanismo de ação da substância, assim como suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas.

---

<sup>2</sup> Lembranças transitórias de certos ou de todos os aspectos dos efeitos de drogas psicodélicas que ocorrem após um período de relativa normalidade. (MATEFY; HAYES; HIRSCH, 1978)

<sup>3</sup> Reações adversas agudas como pânico, medo, ansiedade opressora ou confusão (ONA, 2018)

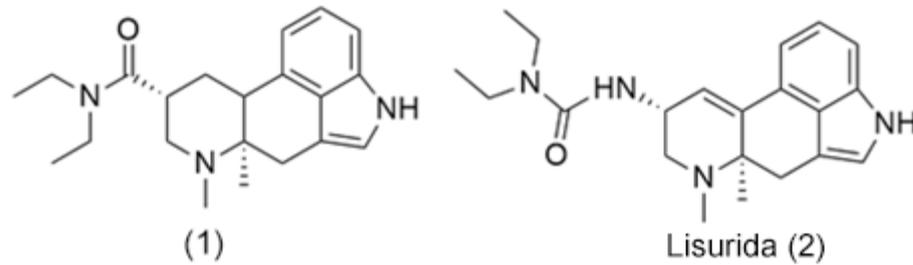
As duas principais classes de alucinógenos são as feniletilaminas e as triptaminas, verificando a semelhança estrutural da substância alucinógena com a feniletilamina ou a triptamina. O LSD encaixa-se dentro das triptaminas, especificamente nas ergolinas (MARTA, 2019).

Por agir no sistema nervoso central, o mecanismo de ação do LSD envolve a ação dos neurotransmissores (QBI, 2017). Os principais neurotransmissores envolvidos no mecanismo do LSD são a dopamina, glutamato, serotonina e a noradrenalina ou norepinefrina.

O principal mecanismo de ação do LSD é atuar como agonista de receptores serotoninérgicos, porém ele apresenta um mecanismo de ação pleiotrópico, ou seja, não age em somente um ou dois grupos de receptores, e sim atua de maneira interconectada em vários desses (FANTEGROSSI et al., 2008). Por exemplo, a estimulação de receptores 5HT<sub>2A</sub> é associada a um aumento na atividade de glutamato, por excitação de células piramidais no córtex pré-frontal (CPF). Essa seção do cérebro atua de maneira crítica na regulação de emoções, comportamentos cognitivos, sociabilidade e motivação (HODEL, 2018; WELLMAN, MOENCH, 2018).

Para melhor entendimento da ação alucinógena do LSD, é importante comparar o mesmo com seu análogo não-alucinógeno, a lisurida (2), apresentada na figura 2. O núcleo dorsal da rafe (NDR) é uma grande fonte de neuromoduladores e a região do cérebro com maior transmissão serotoninérgica, contendo aproximadamente 30% dos neurônios serotoninérgicos. Dentre as funções que ele exerce no corpo, pode-se citar excitação sexual, inibição de comportamentos, flexibilidade cognitiva, aprendizagem motora, humor e regulação da sociabilidade (HUANG et al., 2019). Descobriu-se que a atividade alucinógena do LSD não era decorrente apenas da sua ação supressora no NDR, quando se verificou que a lisurida também apresentava esse efeito supressor, porém com a ausência de efeitos alucinógenos (ROGAWSKI, AGHAJANIAN, 1979).

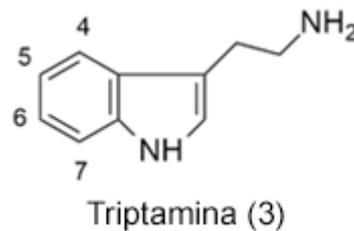
Figura 2 – Estruturas químicas da dietilamida do ácido lisérgico e lisurida



Fonte: Elaborado pelo autor

A estrutura base das triptaminas deriva do triptofano, aminoácido essencial em alguns animais. Sua metabolização faz com que sejam produzidas as triptaminas – o que diferencia a produção das múltiplas triptaminas é o processo de biossíntese por qual o triptofano passa (figura 3). Por exemplo, a biossíntese da serotonina, ocorre inicialmente pela hidroxilação do triptofano pela atuação da enzima triptofano-hidroxilase, seguida de uma descarboxilação pela 5-hidroxitriptofano-decarboxilase (figura 4) (FANTEGROSSI et al., 2008).

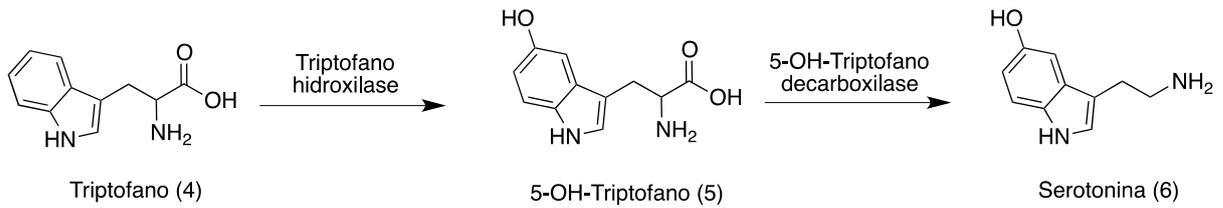
Figura 3 – Estrutura química da triptamina



Fonte: Elaborado pelo autor

Shulgin (1997) demonstrou que modificações nas posições 6 e 7 no anel imidazol da estrutura da triptamina reduzem os efeitos psicoativos do composto formado. Por isso, químicos medicinais focam seus estudos nas modificações das posições 4 ou 5 do anel indólico.

Figura 4 – Biossíntese da serotonina (VERLINDEN et al., 2015)

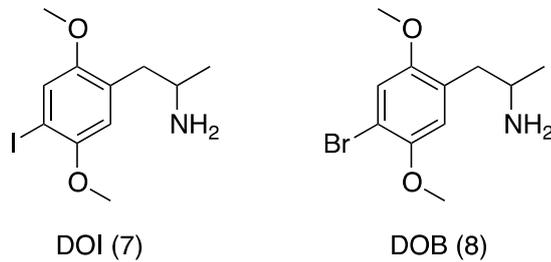


Fonte: Elaborado pelo autor

Mesmo substâncias como a 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (7, DOI) ou a 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina (8, DOB) (figura 5) apresentando uma maior afinidade aos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT<sub>2A</sub> do que o LSD, ele continua tendo o maior potencial alucinógeno entre as triptaminas. Receptores serotoninérgicos desse tipo para o LSD podem ser encontrados em áreas do cérebro tais quais o NDR e o *Locus Ceruleus* (LC). O LC é responsável por ser o principal núcleo noradrenérgico do SNC, modulando o sono e o estado de vigília corporal, adaptação ao stress e ao pânico, nocicepção e regulação de temperatura (REGALA, 2013). Agindo como agonista parcial serotoninérgico, e ocupando os sítios de ligação desses neurotransmissores, o LSD acaba atenuando a atividade de neurônios 5-HT no NDR (GREGORIO et al., 2016). Dentre os receptores serotoninérgicos, o LSD possui maior afinidade ao 5HT<sub>2B</sub> e 5HT<sub>2C</sub>, quando comparada sua afinidade ao receptor 5HT<sub>2A</sub>. (PORTER et al., 1999). Além destes, o LSD também atua como agonista parcial no receptor 5HT<sub>1A</sub>. Sabe-se que os receptores 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>2C</sub> são estruturalmente similares, entretanto, o segundo tem função moduladora, a qual é exercida juntamente ao 5HT<sub>1A</sub> (EGAN et al., 1998).

A administração de compostos antagonistas serotoninérgicos bloqueia os efeitos estimulantes do LSD, comprovando o efeito agonista deste no sistema nervoso central (REISSIG et al., 2005). Mais especificamente, compostos antagonistas seletivos 5HT<sub>2A</sub> bloquearam totalmente esses efeitos do LSD. Receptores desse tipo são acoplados à proteína G, ou seja, são relacionados à ativação da enzima fosfolipase C com a ativação da G<sub>q</sub> e posterior hidrólise do segundo mensageiro PIP<sub>2</sub>. Isso causa a liberação de inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>) e diacilglicerol (DAG) que provocam a liberação de Ca<sup>2+</sup> intracelular e a ativação de proteína quinase C, respectivamente. Esse é o caminho para sinalização de LSD (RAYMOND et al., 2001).

Figura 5 – Estruturas químicas da 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (7) e 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina (8)



Fonte: Elaborado pelo autor

Outros receptores pelos quais a dietilamida de ácido lisérgico tem afinidade, segundo simulações *in vitro*, são os receptores TAAR<sub>1</sub>, em tradução literal “receptores associados a aminas traço 1”. Esses receptores estão presentes principalmente na área tegmental ventral (ATV) e agem regulando a atividade das monoaminas, incluindo a liberação de dopamina e serotonina. Eles também estão associados à psicopatologia da psicose (BUNZOW et al., 2001; LIU et al., 2020). A ATV é composta principalmente de neurônios dopaminérgicos, explicando sua relação com o TAAR<sub>1</sub>, em adição a conter receptores de 5HT<sub>1A</sub> (PEREZ-BONILLA et al., 2020; HUANG et al., 2020).

O LSD interage com receptores dopaminérgicos, especialmente em doses maiores. Mais especificamente, o LSD liga-se a receptores dopaminérgicos do tipo D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub> agindo como agonista parcial nesses e como agonista total em receptores D<sub>4</sub>, além de modular 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<sub>2A</sub> diminua o estímulo para liberação de dopamina no córtex pré-frontal (PEHEK et al., 2006; MARTIN et al., 2014). Além disso, recentemente, Gregorio et al. (2016) mostraram que, em doses de LSD onde somente há a inibição de liberação serotoninérgica no NDR, o LSD não afeta a ação de neurônios dopaminérgicos da ATV; porém, o contrário acontece na administração de doses maiores. Essa redução na atividade neural acontece através de um sistema que envolve receptores D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> e TAAR<sub>1</sub>.

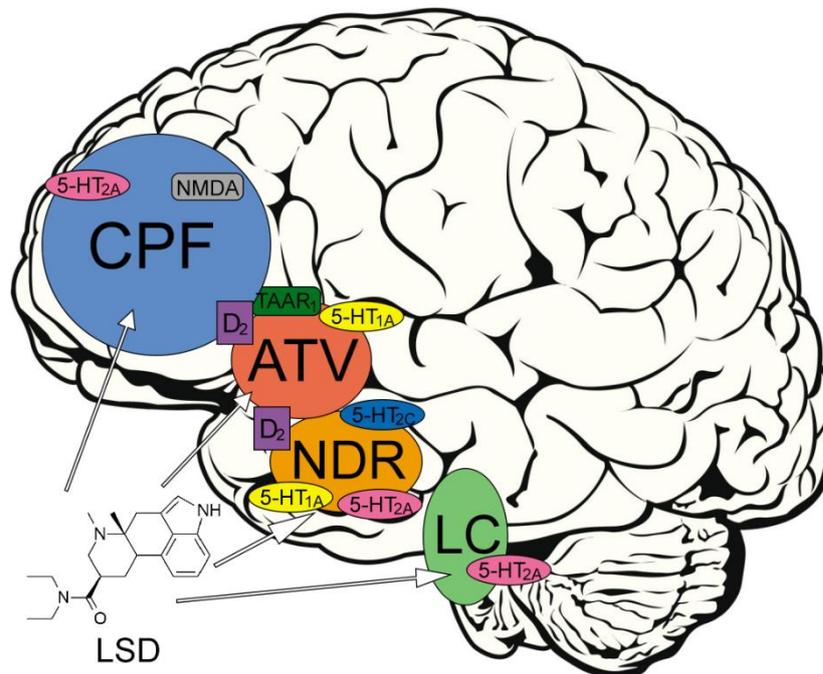
O LSD também age no sistema glutamatérgico, especialmente nos neurônios piramidais do córtex pré-frontal (CPF), liberando uma onda prolongada e tardia de

glutamato. O uso de antagonistas seletivos de NR2B - uma subunidade de NMDA (receptor de glutamato), suprimem o atraso nessa liberação de glutamato. Essa mesma supressão de atraso pode ser parcialmente observada após o uso de inibidores de recaptação do glutamato. Ou seja, comprova-se que a liberação exagerada de glutamato pelo LSD ocorre em fases, diferentemente dos inibidores de recaptação (LAMBE, AGHAJANIAN, 2006). A figura 6 resume o complexo sistema de neurotransmissores envolvido após a administração de LSD:

- A substância envolve receptores serotoninérgicos do tipo 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>2C</sub> tanto na ATV, quanto no NDR e no LC;
- Receptores dopaminérgicos do tipo D<sub>2</sub> no NDR;
- Receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> e TAAR<sub>1</sub> na ATV;

Por fim, esses três núcleos cerebrais protejam-se para o CPF, que age inibindo ou estimulando a liberação de neurotransmissores e mediando os efeitos do alucinógeno.

Figura 6 – Interações da dietilamida de ácido lisérgico no sistema nervoso central



Fonte: Elaborado pelo autor adaptado de GREGORIO et al., 2016

Os principais efeitos observados em pessoas que utilizam da droga são decorrentes dessa complexa rede: mudanças na percepção corporal, sinestesia, distúrbios de pensamento, euforia, maiores chances de sentir-se introspectivo, mudanças fisiológicas, transcendência de espaço e tempo, bom-humor, felicidade,

paz, visualização de imagens caleidoscópicas, atitude positiva em relação a outros e a si mesmo. Por causa dos estímulos simpáticos, pode causar hipertermia, suor, palpitação, elevação da pressão arterial, convulsões, tensão muscular, tremores e incoordenação motora.

Como mencionado anteriormente, *bad trips* e *flashbacks* podem ocorrer, mas geralmente acontecem em casos em que os indivíduos ingerem grandes quantidades da substância (>200µg), pessoas suscetíveis por histórico e/ou comorbidades, ou que fazem uso contínuo por um longo período (PASSIE et al., 2008).

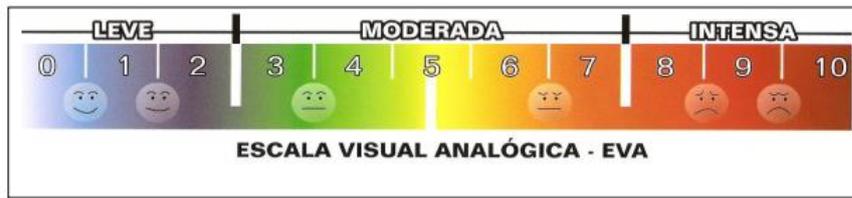
#### 4.2 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DO LSD

Assim como o mecanismo de ação, os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do LSD são complexos e com diversas facetas. Pode ser administrado via oral, sublingual, intravenosa, intramuscular ou inalado. Por via oral, ele é absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal, com biodisponibilidade de aproximadamente 71% (DOLDER et al., 2015).

Um estudo realizado por Dolder et al. (2017) buscou definir as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da droga. Foram utilizados resultados de testes com doses de 100µg (24 pacientes) e 200µg (16 pacientes), sendo que os pacientes poderiam ter ou não histórico de uso de alucinógenos. Os estudos abrangeram uma entrevista psiquiátrica e duas sessões experimentais. Os pacientes poderiam ouvir música, descansar ou conversar com o pesquisador, caso quisessem.

LSD era administrado via oral, sob forma de cápsula, sob acompanhamento de profissional. Para metodologia de análise, foi utilizado o plasma dos pacientes. Escala visual analógica (EVA; figura 7) foi a metodologia utilizada para definir como os pacientes estavam se sentindo, e esta incluía medidas para “qualquer efeito de droga”, “efeito bom de droga” ou “efeito ruim de droga”, em linhas horizontais que variavam de “nem um pouco” até “extremamente”. A escala foi utilizada diversas vezes durante a sessão de uso. Além disso, simultaneamente à coleta, também foram aferidos batimentos cardíacos, pressão sanguínea e temperatura corporal dos pacientes.

Figura 7 – Exemplo de uma EVA para dor



Fonte: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (SESAB, 2015)

Para análise, foram comparados os resultados do grupo que recebeu LSD com o grupo placebo, em cada momento de coleta. Na dose inferior, de 100µg, o LSD pôde ser quantificado desde 8h após a ingestão da droga (em todos 24 pacientes) até 24h (em 1 paciente); no estudo com 200µg, entretanto, a quantificação pôde ser realizada desde 16h após a ingestão de LSD (em todos 16 pacientes) até 24h (em 15 pacientes). Percebe-se que a detecção da substância no plasma do usuário é dose-dependente. Ambas as doses tiveram seu pico plasmático entre 1-2h pós administração, e uma queda na concentração plasmática após 2h (DOLDER et al., 2017).

Tanto “efeito bom de droga” quanto “qualquer efeito de droga” tiveram aumento na EVA paralelamente ao aumento de concentração plasmática da droga. “Efeito ruim de droga” teve relatos em menor quantidade e com aumentos transitórios, sendo relatado em 33% e 31% dos pacientes após a menor e maior dose da substância, respectivamente. Com isso, tem-se que a maioria dos sujeitos, no estudo, relataram efeitos positivos pós-uso de LSD do que negativos.

**Tabela 1 – Parâmetros farmacocinéticos do LSD**

Dose	N		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
100µg	24	Média geométrica (95% IC)	1,3 (1,2-1,9)	1,4 (2,4-3,0)	2,6 (2,4-3,0)
		Alcance	0,3-3,7	0,4-3,2	1,4-4,2
200µg	16	Média geométrica (95% IC)	3,1 (2,6-4,0)	1,5 (1,3-2,4)	2,6 (2,2-3,4)
		Alcance	1,9-7,1	0,4-3,8	1,2-5,6

IC – intervalo de confiança; C<sub>max</sub> – concentração máxima no plasma; t<sub>max</sub> – tempo estimado para alcançar C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> – tempo de meia-vida estimado para eliminação no plasma

Fonte: Adaptado de DOLDER et al. (2017)

Tem-se, então, pós administração de 100µg de LSD, uma concentração plasmática máxima de 1,3ng/mL, 1h24min pós administração; para 200µg, tem-se pico de 3,1 ng/mL, 1h30min pós administração. A predição do tempo de meia-vida no

plasma para ambas as doses foi de 2h36min. O longo  $t_{max}$  é explicado pelo tempo necessário de distribuição do plasma para local de compartimento. A eliminação de primeira ordem é em até 12h. Em doses menores, como 10 $\mu$ g ou 20 $\mu$ g, a  $C_{max}$  é muito inferior, com média de 305pg/mL e 440pg/mL respectivamente. O  $t_{max}$ , conseqüentemente, também é menor, com média de 30min para as duas doses inferiores (FAMILY et al., 2019).

Foram notadas diferenças em relação ao tempo de início e fim de “qualquer efeito de droga”, relativas às doses diferentes, nos pacientes. Tais diferenças podem ser vistas na tabela abaixo.

**Tabela 2** – Parâmetros farmacocinéticos do LSD quanto aos efeitos

Dose	N		Tempo para início (h)	Duração dos efeitos (h)	Tempo para fim (h)	Tempo até atingir pico (h)
100 $\mu$ g	24	Média geométrica (95% IC)	0,8 (0,4-1,2)	8,2 (6,1-10,3)	9,0 (7,0-11,0)	2,8 (2,0-3,6)
		Alcance	0,1-1,7	5-14	6,1-14,5	1,2-4,6
200 $\mu$ g	16	Média geométrica (95% IC)	0,4 (0,1-0,7)	11,2 (7,0-15,4)	11,6 (7,4-15,8)	2,5 (1,3-3,7)
		Alcance	0,04-1,2	6,4-19,3	7,0-19,5	0,8-4,4

IC – intervalo de confiança

Fonte: DOLDER et al. (2017)

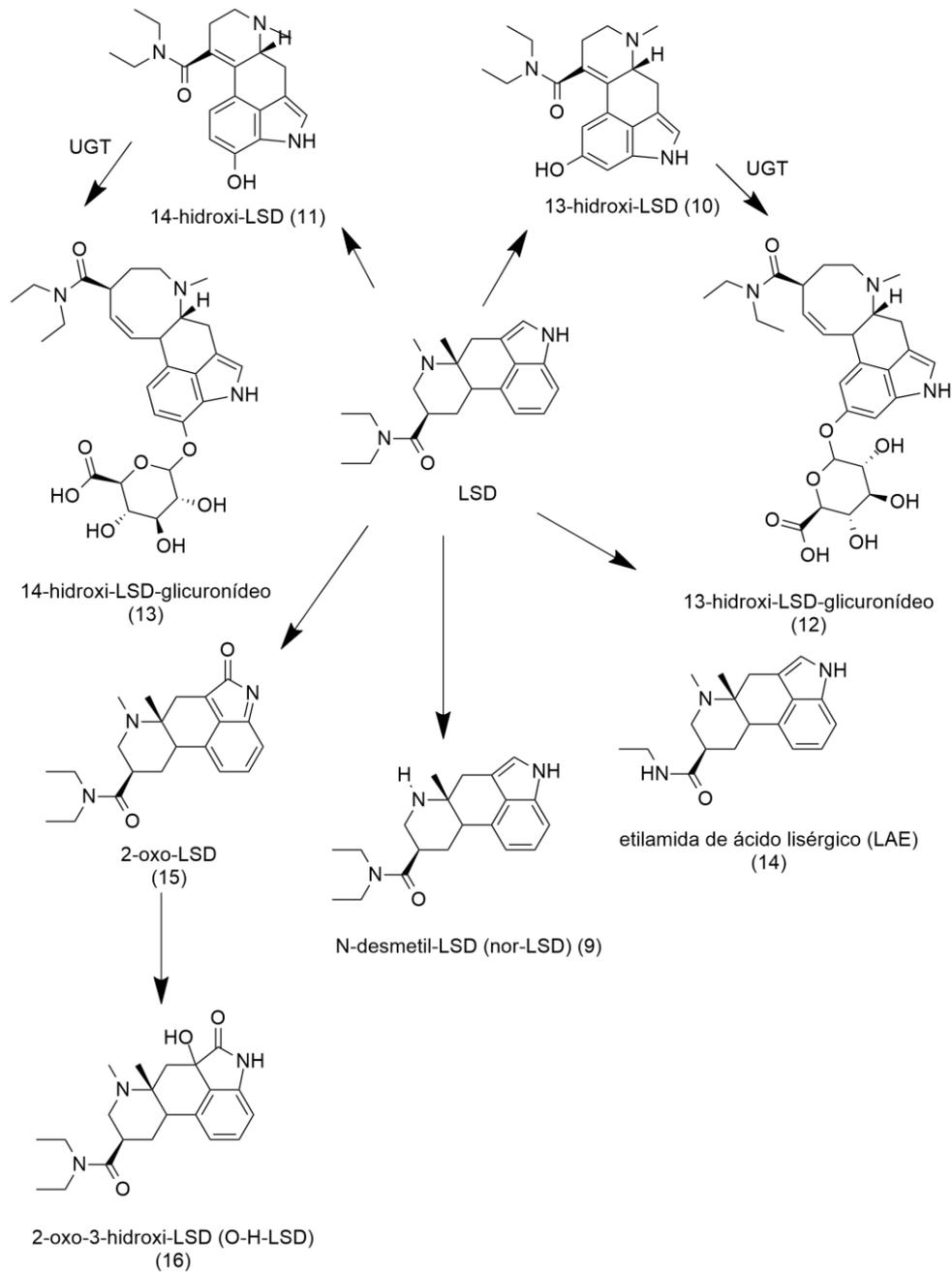
Além disso, percebeu-se em todos os pacientes, um aumento na pressão sanguínea arterial, frequência cardíaca e temperatura corporal. Entretanto, esse aumento não teve relação direta com o pico plasmático do LSD. Os efeitos subjetivos foram dose-dependentes, entretanto, os efeitos autonômicos foram parecidos em ambas as doses de 100 $\mu$ g e 200 $\mu$ g. Outros efeitos adversos que podem ser percebidos pós-administração de LSD são fadiga, calor, aumento ou perda de apetite, dores de cabeça, tontura, sonolência e insônia (FAMILY et al., 2019). A frequência destes não é alta, visto que, geralmente, o LSD é bem tolerado em doses baixas.

A etapa de biotransformação do LSD envolve a distribuição tecidual do composto para diversos tecidos, ocorrendo do plasma para o fígado, rins, baço, cérebro, músculos e tecido adiposo, respectivamente. O metabolismo da substância ainda não é totalmente definido. Isso pode ser explicado devido ao fato de existirem diferenças quantitativas e qualitativas dos metabólitos formados por espécies distintas ou entre indivíduos da mesma espécie (PASSIE et al., 2008). Somente 1% de LSD

puro é excretado na urina, o que mostra o extenso metabolismo pelo qual a substância passa. A figura 8 apresenta a árvore metabólica contendo os principais metabólitos já descritos para o LSD. Na fase 1 de metabolismo, o ativo passa por reações de oxidação e/ou *N*-desalquilação no fígado, a fim de formar substratos inativos e estruturalmente parecidos ao LSD. Em seres humanos, o LSD sofre *N*-desmetilação para formar o *N*-desmetil-LSD (ou nor-LSD; composto 9), presente em baixas quantidades. As enzimas CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 são as principais para a formação do nor-LSD (LUETHI et al., 2019). Esse metabólito, entretanto, ainda tem importância toxicológica, devido ao seu tempo de meia-vida ser de 10h, superior ao LSD, e pode ser encontrado tanto em amostras de urina quanto plasma (STEUER et al., 2017).

Ocorre uma hidroxilação aromática do LSD em duas posições, formando 13-hidroxi-LSD e 14-hidroxi-LSD (LIM et al., 1988; compostos 10 e 11). Glicuronídeos de ambas as substâncias, sintetizados após ação da UDP-glucuronosiltransferase (UGT), podem ser encontradas na urina e são significantes marcadores da etapa de desintoxicação, importante para a fase 2 de metabolismo (compostos 12 e 13). Outros metabólitos, também encontrados na urina, a serem considerados, são a etilamida de ácido lisérgico (14, LAE), formado a partir de uma reação de *N*-dealquilação e 2-oxo-LSD (15), formado por uma reação no anel indólico e seu metabólito hidroxilado (CAI; HENION, 1996), 2-oxo-3-hidroxi-LSD (16, O-H-LSD) o qual é encontrado em concentrações 16-43x maiores do que o LSD. Este possibilita a detecção de uso do LSD por muito mais tempo, tendo uma janela que permite a detecção até 4 dias após a utilização da droga (CAI; HENION, 1996; KLETTE et al., 2000; KLETTE et al., 2002).

Figura 8 – Alguns dos principais metabólitos formados a partir do LSD (MARTA, 2019)



Fonte: Elaborado pelo autor

#### 4.3. TOXICIDADE DO LSD

O uso recreativo do LSD, sua disseminação em festas (principalmente raves e festas eletrônicas) e o caráter ilegal atribuído à substância fez com que a toxicidade desta se tornasse um tópico polêmico e pertinente na mídia. O número de relatos de casos envolvendo efeitos adversos fisiológicos tem caído ao longo dos anos, explicado pela utilização de doses mais baixas da droga e o reconhecimento da importância da influência ambiental durante o uso da substância. O LSD é

considerado uma droga fisiologicamente segura quando sua dosagem é de baixa a moderada (50-200µg) e o usuário encontra-se num ambiente aconchegante e seguro (SCHMID et al., 2015; NICHOLS; GROB, 2018).

Fatalidades envolvendo o uso de LSD podem ocorrer quando o usuário se envolve em atividades que podem ser perigosas sob efeito da droga, tais quais nadar, escaladas, atravessar ruas movimentadas etc. Entretanto, relatos de mortes nesses casos são raros e, quando ocorreram, análises forenses demonstraram ingestão de doses altas da droga. Em casos de acidentes, como lacerações ou cortes decorrentes de atitudes agressivas da pessoa intoxicada, podem ocorrer complicações pelo fato de o profissional de saúde não conseguir agir para socorrer o usuário (HENDRICKS et al., 2015).

A concentração letal de LSD no sangue é de 4,8µg/L, com dosagem estimada de 100mg (ou de 800-1600x maior do que dose recreativa), trazendo uma relação de segurança alta. Importante lembrar que essa relação não significa que a substância é totalmente livre de sequelas para o usuário e sociedade, visto que, mesmo em doses atóxicas, substâncias psicodélicas podem causar malefícios (GABLE, 2004). Sinais e sintomas de pacientes que possivelmente estão intoxicados por LSD incluem estado de comatose<sup>4</sup>, taquicardia sinusal, pupilas extremamente dilatadas, vômito, rubor e suadouro.

Nichols e Grob (2018) relataram dois casos de mortes atribuídas à intoxicação causada por LSD. Em ambos os casos, importante relatar que a morte não ocorreu diretamente pela ação tóxica endógena da substância, mas também pela abordagem do corpo policial e clínico envolvidos nos casos. No primeiro caso, houve contenção dos membros do paciente por muito tempo, impedindo-o até mesmo de se comunicar. Somente após agravamento do seu quadro, ele foi desamarrado e, mesmo após administração de epinefrina, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e naloxona, o paciente foi declarado morto. O relatório toxicológico indicou concentração sanguínea subclávia de 1ng/mL (dose atóxica), assim como tetra-hidrocanabiol.

Em caso relatado por O'Halloran e Lewman (1993), após não conseguirem suturar a perna cortada de um menino de 14 anos que havia pulado de uma janela

---

<sup>4</sup> Estado onde o paciente torna-se incapaz de refletir, entender ou comunicar-se acerca da própria condição (IAPOP, 2010)

por estar numa *bad trip* causada por LSD, os policiais também amarraram os membros do paciente. Pressão foi aplicada nas suas costas e ele ficou mole. Após ser colocado no chão de um centro de detenção juvenil, ele ficou caído e descobriram que estava inconsciente e não estava respirando. Após chegar no hospital, ele ficou em coma por sete dias, até sua morte.

O segundo caso relatado por Nichols e Grob (2018) é de uma paciente mulher de 20 anos, que acreditava ter ingerido LSD. Antes da chegada no hospital, estava com hipertermia, com temperatura corporal variando de 39-40°C, o que não é comum para intoxicações por LSD. Duas amostras de sangue foram analisadas pós-morte e revelaram doses de 0,22ng/mL e 0,47ng/mL, indicando não mais do que a ingestão de uma dose recreativa de LSD, e mesmo assim a causa da morte foi atribuída à “toxicidade causada por LSD”. O laboratório toxicológico não realizou ensaios para drogas que podem causar hipertermia, como 25i-NBOMe ou para-metoxianfetamina. Após pressão da imprensa, o relatório da autópsia foi alterado para atribuir a causa da morte à falência de múltiplos órgãos, hipertermia e desidratação, com possível intoxicação por LSD.

Tem-se, então, um fator comum entre os casos de morte relatados aqui: o fato de dois dos três pacientes terem sido amarrados por muito tempo. Pessoas que estão em estado de delírio são mais susceptíveis à asfixia causada por restrição e posicionamento corporal e precisam de hiperventilação para compensar uma possível acidose respiratória. O tratamento dos pacientes nesses casos foi o oposto, pois estes foram restringidos. Isso impossibilitou que pudessem compensar a falta de ar pela qual estavam passando.

Chega-se num ponto onde especialistas sabem que a toxicidade do LSD não é exatamente o que a maioria das pessoas imaginam, o que pode ser confirmado pelo baixo número de casos de morte relacionados à intoxicação pela droga. Com um maior número de estudos que demonstram a toxicidade da substância, pode-se chegar num ponto onde ensaios clínicos sofram menores restrições burocráticas para demonstrar possíveis usos terapêuticos desta (GABLE, 2004; NICHOLS; GROB, 2018).

#### 4.4 USO DO LSD NA ATUALIDADE

Embora ilegal na grande maioria dos países, o principal uso do LSD é para fins recreativos, sendo principalmente utilizado entre amigos e em situações sociais. Portanto, além do uso recreativo, tem ocorrido aumento no número de usuários em busca de alternativas terapêuticas (GASSER et al., 2014; 2015; BELOUIN, HENNINGFIELD, 2018).

De acordo com a *Global Drug Survey* de 2020, o LSD foi a 9ª droga mais prevalente entre os respondentes da pesquisa, com 21,0% destes alegando ter utilizado a substância pelo menos uma vez nos últimos 12 meses. Isso equivale a um aumento de 3,5%, quando comparado com os resultados da pesquisa de 2019 (GDS, 2019; 2020).

De acordo com dados da *National Survey on Drug Use and Health*, houve um aumento relativo de 56,4% no número de usuários de LSD quando se compara os dados de 2015 para 2018. Esse aumento foi mais significativo entre adultos maiores de 25 anos. As principais substância em uso concomitante relatadas pelos participantes foram a maconha e/ou cocaína, tendo aumento relativo de comorbidade com o gama-hidroxiburato (GHB) (YOCKEY et al., 2020).

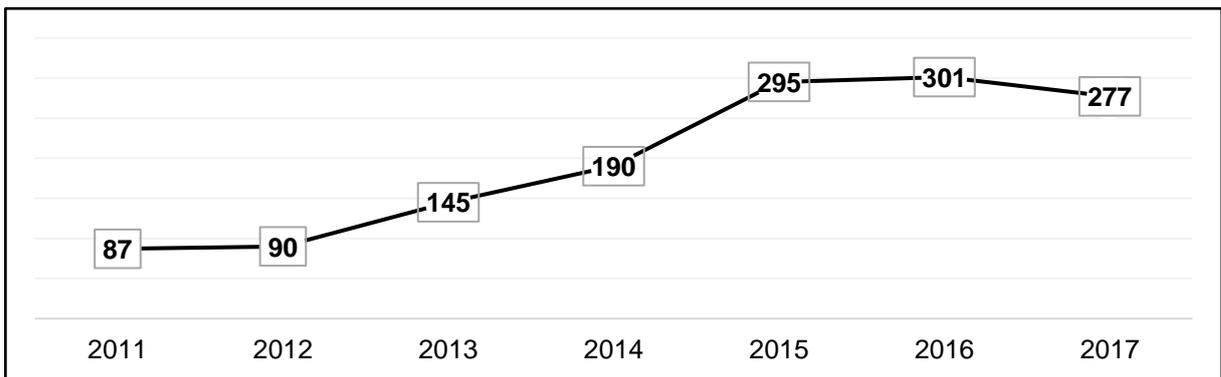
Curiosamente, de acordo com informações do Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul (CIT/RS), durante os primeiros meses de pandemia pelo COVID-19, houve um aumento de 41,4% de intoxicações causadas por álcool e/ou drogas ilícitas, estando o LSD incluso nesse grupo. Relatou-se também, que indivíduos maiores de 19 anos de idade mostraram um aumento de 48% no uso de substâncias recreativas (SANTOS et al., 2020). Isso valida como as condições ambientais e sociais podem influenciar no aumento de consumo de algumas substâncias.

A síntese e produção ilegal de *blotters*, que cresce juntamente ao número de pessoas fazendo uso de LSD, ocasiona uma mudança nas substâncias presentes nestes. Pelo baixo controle de qualidade, expansão e competitividade desse mercado ilegal, os fabricantes aproveitam da situação para aumentar a produção e, conseqüentemente, seu lucro. No Brasil, para ser considerada ilegal, uma substância deve estar incluída na Lista das Substâncias de Uso Proscrito no Brasil (Lista F) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 1998). Portanto, algumas

substâncias que estão presentes em *blotters* podem circular livremente, por não estarem inclusas na legislação. Esse é o caso das novas substâncias psicoativas (NSP), que podem causar efeitos adversos agudos tais quais alucinação, psicose, comportamentos violentos e coma (MADRAS, 2016).

Como não existem dados de apreensão de drogas por todos estados do país, não é possível delinear uma imagem nacional da circulação de drogas ilegais. *Blotters* suspeitos de conter substâncias ilegais apreendidos entre 2011 e 2017, e processados pelo Instituto Geral de Perícias de Santa Catarina (IGP/SC), demonstraram uma diferença no padrão de substâncias encontradas nestes. Nesse intervalo de tempo, houve um total de 1.385 apreensões (figura 9), totalizando 1.144.143 *blotters* (BOFF et al., 2019).

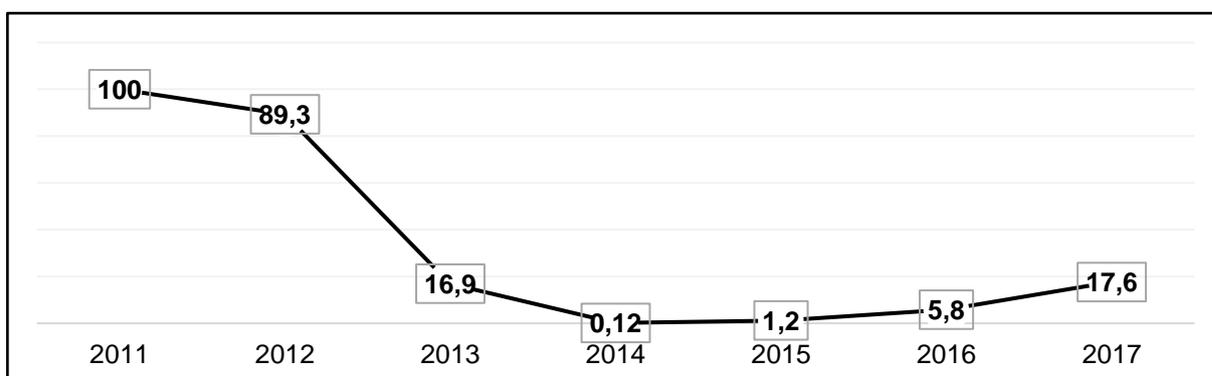
Figura 9 – Número de apreensões de *blotters* no Estado de Santa Catarina no período de 2011-2017



Fonte: Adaptado de BOFF et al., 2019

Enquanto em 2011, o LSD era a única substância detectada, em 2017 foram detectadas 25 substâncias diferentes. Em especial, no ano de 2014, LSD estava presente somente em menos de 1% dos *blotters*. Entre as outras substâncias, algumas das mais comuns foram DOI (2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina), DOC (2,5-dimetoxi-4-cloroanfetamina), fentanil, 3-furanilfentanil, canabinoides sintéticos, compostos NBOMe {2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanoamina} e compostos NBOH {2-[[2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)etilamina]metil]fenol}. Isso pode ser verificado na figura 10.

Figura 10 – Presença de LSD (em porcentagem) nos *blotters* apreendidos no Estado de Santa Catarina no período de 2011-2017



Fonte: Adaptado de BOFF et al., 2019

Substâncias como dipirona, lidocaína e cafeína são considerados agentes de corte<sup>5</sup> e não estão sob controle legal. Em 2013 e 2014, DOC e DOB se encontraram presentes em quase 80% dos *blotters* apreendidos, tomando a posição de substância mais encontrada, substituindo o LSD. Essas mudanças rápidas e frequentes de substâncias encontradas em *blotters* tornam-se desafios aos toxicologistas, que devem estar preparados a encontrar, cada vez mais, estruturas novas em amostras desse tipo.

#### 4.4.1. *Microdosing* com LSD

Uma prática que pode estar influenciando no aumento da popularidade do LSD é a de *microdosing*. Descrita anteriormente, a definição desta conduta pode variar entre autores, por ser um termo relativamente recente. O que se tem em comum é que se refere à ingestão de doses baixas de psicodélicos clássicos, numa determinada rotina, para fins cognitivos, comportamentais ou terapêuticos. Entretanto, ainda não se tem consenso científico em torno de qual seria uma dosagem certa para *microdosing* com LSD. Em uma pesquisa envolvendo 698 diagnosticados com algum distúrbio mental, 77% desses relata ter procurado tratamentos fora da recomendação de um profissional. Entre esses tratamentos alternativos, inclui-se o uso de psicodélicos (MASON; KUYPERS, 2018).

A maioria das pesquisas, no momento, em torno de *microdosing* são via online, e buscam entender a motivação das pessoas para ter iniciado na prática: para

<sup>5</sup> Substâncias adicionadas em, geralmente, drogas ilegais. Podem ser contaminantes, adulterantes ou diluentes (RELEASE, 2020)

melhorar a saúde mental, reduzir ou parar o uso de outras substâncias, melhorar o desempenho cognitivo ou a atividade no trabalho ou para desenvolvimento pessoal. Além disso, os pesquisadores tentam descobrir a efetividade desta prática através de relatos pessoais e perguntas (FADIMAN; KORB, 2018; MASON; KUYPERS, 2018).

Numa pesquisa, realizada por Lea et al. (2020), com 1102 participantes, recrutados via fóruns, comunidades psicodélicas, organizações sem fins lucrativos e Facebook, foram feitas perguntas sobre diagnóstico de distúrbios, se realizavam psicoterapia ou faziam uso de psicotrópicos, outros possíveis tratamentos que estavam realizando e quão úteis eles avaliavam esses tratamentos. Foram utilizados questionários e escalas para medição dos sintomas de depressão, ansiedade e o enfrentamento de fatores de estresse internos e externos. Respectivamente, foram utilizados o Questionário de saúde do paciente (PHQ-9), a Escala de 7 itens para distúrbio de ansiedade generalizada (GAD-7) e a Escala de 13 itens para senso de coerência (SOC-13).

A idade mediana para início de *microdosing*, entre os respondentes dessa pesquisa, foi de 29 anos. Em torno de 60% dos participantes já haviam sido diagnosticados com distúrbios mentais, tais como depressão, ansiedade generalizada, ansiedade social, ataques de pânico etc. Dos usuários que responderam à pesquisa, foi observado que o LSD era o psicodélico utilizado por 45% destes, em dosagem mediana de 11µg. As frequências mais comuns para a técnica eram a cada três dias, uma vez na semana ou mais raramente. Como motivo principal para *microdosing*, houve relatos para ser para tratamento de distúrbios psicológicos ou para parar com o uso de outras substâncias, como para bem-estar geral ou desenvolvimento pessoal e aprimoramento cognitivo, ou até mesmo por curiosidade.

Entre os pacientes que já faziam uso de psicotrópicos, metade relataram ter cessado o uso de antidepressivos ou outras substâncias psicotrópicas pós-início da prática. Houve relato na redução e cessamento do uso de analgésicos, tabaco e álcool. Grande maioria dos pacientes também relataram melhora na saúde mental (aproximadamente 80%), com baixo número de pessoas relatando não sentir mudança alguma (aprox. 20%), e com raros casos de piora na saúde mental. A continuação da prática por maior tempo, segundo os participantes, teve como motivação principal a melhora da saúde mental. Isso indica que *microdosing* estava funcionando para estas pessoas e que esta prática pode servir como complemento

terapêutico ou alternativa para as terapias as quais foram prescritas por seus médicos. A técnica pode ser benéfica caso seja um tratamento intermitente, mas mais ensaios clínicos são necessários para indicar se *microdosing* vai conseguir a atenção de profissionais psiquiátricos. O número de pessoas insatisfeitas com os tratamentos comuns para distúrbios psicológicos aumenta constantemente, e essas podem buscar psicodélicos como intervenções terapêuticas.

Fadiman e Korb (2019) ofereceram um protocolo para pessoas que queriam fazer *microdosing*. Eles propuseram um esquema onde os participantes fariam uso da substância a cada três dias por um mês e, no fim deste, decidiriam em base das suas experiências, se continuariam ou não com a prática. A pesquisa envolveu pessoas de mais de 59 países diferentes. Grande maioria (80%) dos respondentes relataram experiências positivas ou neutro-positivas. Os participantes, na sua maioria, disseram que houve uma melhora no seu humor, incluindo algumas mudanças no tratamento antidepressivo. Pessoas que tinham sido diagnosticadas com transtorno bipolar relataram que *microdosing* era efetivo nos períodos de depressão, mas não de mania ou hipomania. Participantes que mostraram interesse na técnica por terem transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, relataram que houve um efeito positivo na sua produtividade, já que havia menores períodos de procrastinação. Além disso, um número de pessoas relatou estarem se sentindo mais criativas. Participantes relataram, também, mudanças nas relações intrafamiliares, onde sentiam-se mais pacientes.

A principal limitação em estudos envolvendo *microdosing* resume-se ao fato de, por serem pesquisas online e fora de ambientes clínicos, não é possível determinar se os efeitos relatados pelos pacientes são de fato pelo mecanismo de ação da substância, ou se são devido a um efeito placebo. Mike Jay (2020), em sua palestra para a *British Neuropsychiatry Association*, teoriza sobre o efeito de psicodélicos em distúrbios psicológicos ser decorrente a um efeito “superplacebo”. Nesse caso, uma baixa quantidade de substância ativa é o suficiente para obter melhora no quadro psicológico que o paciente está procurando.

Mesmo que ainda não exista um conhecimento público generalizado ao redor da prática, a palavra-chave “*microdosing*” cresceu quase 290% entre 2016 e 2018 no YouTube, constatando o aumento da procura por conteúdo que tente explicar e demonstrar como funciona o *microdosing* cresce. O interesse de pesquisadores em

torno da técnica continuará em ascendência, realizando pesquisas que busquem demonstrar os reais efeitos de *microdosing* através de ensaios clínicos (HUPLI et al., 2019).

#### 4.5 LSD E ALCOOLISMO

O consumo de álcool é associado ao desenvolvimento de diversas doenças crônicas, como câncer, cirrose hepática e doenças cardiovasculares, principalmente quando associado a fatores como pobreza e má-nutrição. Além disso, a dependência e consumo excessivo de álcool faz parte da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10), sendo o número de pacientes majoritariamente masculino (REHM et al., 2009). Tratando-se de vícios, o número de tratamentos disponíveis é limitado, podendo ser resumido em psicoterapia, terapia em grupo e farmacoterapia em alguns casos. Além disso, o número de pacientes que escolhem buscar tratamento é baixo. Um fenômeno muito comum entre os pacientes que escolhem buscar tratamento é a recaída, principalmente quando expostos à droga em situações sociais (RIGOTTO; GOMES, 2002). Entre as terapias através de medicamentos aprovadas pela FDA, a taxa de efetividade é de baixa a moderada (BOGENSCHUTZ; ROSS, 2016).

No século XX, especificamente na segunda metade da década de 1960 e início da década de 1970, enquanto o LSD ainda estava legalmente liberado para realização de ensaios clínicos, foram realizados diversos testes verificando um possível efeito terapêutico para o tratamento de pacientes dependentes químicos de álcool. KREBS e JOHANSEN (2012) escreveram um artigo de revisão abordando seis ensaios clínicos randomizados de LSD para alcoolismo: nele, foram incluídos ensaios que tinham até 50µg de controle ativo e excluídos sujeitos com esquizofrenia ou psicose, visto que é contraindicado o uso de ácido lisérgico nesses pacientes. Foram selecionados estudos de SMART et al. (1966), HOLLISTER et al. (1969), LUDWIG et al. (1969), BOWEN et al. (1970), PAHNKE et al. (1970) e TOMSOVIC e EDWARDS (1970). Os estudos escolhidos totalizaram 536 pacientes adultos, tendo 61% destes recebido dose total de LSD e o restante 39% dose controle. Importante ressaltar que todos os participantes dos estudos já estavam inseridos em programas para tratamento de alcoolismo antes de serem recrutados para participarem dos ensaios. Detalhes dos ensaios, programas de tratamento e resultados de acompanhamento estão descritos no Quadro 1.

Quanto aos efeitos adversos provocados pela droga nos participantes, apenas um destes foi duradouro, com um paciente relatando confusão nos dias após o tratamento. Fora este, os efeitos colaterais indesejados mais comuns foram “comportamentos estranhos”, agitação e náusea. O único efeito colateral grave foi relatado no estudo de HOLLISTER et al. (1969), em que um dos participantes sofreu uma convulsão – entretanto, no artigo, os autores clarificam que o paciente tinha um histórico de “crises de rum”, ou seja, já havia tido convulsões causadas pela abstinência de álcool.

Os resultados desses estudos mostraram que a ação do LSD no tratamento do alcoolismo poderia ser benéfica a curto e médio prazo (durante os primeiros 3 meses, quando houve abstinência de álcool), porém, a longo prazo, o efeito benéfico não foi tão homogêneo entre os ensaios clínicos. A análise dos resultados apresentados compilando o primeiro acompanhamento após dose única de LSD apresenta efeitos similares à dose diária de naltrexona, acamprosato e dissulfiram, fármacos utilizados para tratamento de alcoolismo (KREBS; JOHANSEN, 2012). Entretanto, os estudos apresentados não são suficientes para comprovar um efeito promissor farmacológico desencadeado pela ação do LSD. Isso pode ser justificado por diversos pontos, sendo os principais, possíveis vieses de alguns dos estudos: nenhum dos estudos descreveu, detalhadamente, seus métodos de ensaio; os resultados não foram relatados de forma precisa; pacientes foram excluídos no meio do processo de tratamento; não foi especificado se foram administradas doses adicionais de LSD (BOWEN et al.; PAHNKE et al.); não apresentaram os dados de acompanhamento de todos pacientes (HOLLISTER et al.; TOMSOVIC, EDWARDS), além de problemas na seleção de participantes e desequilíbrio entre os pacientes dos estudos. Tantas contrariedades contribuíram para resultados não estatisticamente significantes quando os estudos são analisados individualmente.

**Quadro 1** - Detalhes dos estudos abordados, programas de tratamento com LSD e acompanhamento

Autores	Dose de LSD	Tipo de estudo	Características dos participantes	Local	Programa de tratamento	Preparação para administração	Tratamento durante experimento	Acompanhamento pós-tratamento
Smart et al. (1966)	800µg	Duplo-cego	Homens e mulheres alcóolicos	Toronto, Canada	Terapia em grupo e individual	Orientação breve (sem dizer que seria administrado LSD)	Entrevista de 3 horas, seguida de observação	Uma sessão com entrevistador
Hollister et al. (1969)	600µg	Duplo-cego	Veteranos de guerra homens	Palo Alto, Califórnia, EUA	Aconselhamento curto sobre abuso de álcool	Orientação breve (sem dizer que seria administrado LSD)	Apoio tranquilizador breve, seguido de autoexame	Não mencionado
Ludwig et al. (1969)	3µg/kg	Duplo-cego até administração	Homens alcóolicos	Madison, Winsconsin, EUA	Terapia intensiva de meio, incluindo terapia em grupo	Orientação breve; discussão breve sobre efeitos do LSD	3h de 1) psicoterapia + 2) hipnose e psicoterapia + 3) observação	Sem acompanhamento
Bowen et al. (1970)	500µg	Duplo-cego	Veteranos de guerra homens	Topeka, Kansas, EUA	Treinamento de habilidades em grupo	Diversas palestras em grupo sobre efeitos do LSD	Apoio tranquilizador	Não mencionado
Pahnke et al. (1970)	450µg	Duplo-cego	Homens alcóolicos	Baltimore, Maryland, EUA	Psicoterapia individual intensa	Preparação extensa para a administração do LSD	Orientação para buscar experiência transcendental	Múltiplas sessões de acompanhamento
Tomsovic e Edwards (1970)	500µg	Duplo-cego até administração	Homens alcóolicos	Sheridan, Wyoming, EUA	Psicoterapia em grupo	Palestra e leitura de material; revisão sobre intenção do tratamento	Apoio tranquilizador; orientação para falar	Uma sessão de terapia de grupo

Fonte: Adaptado de KREBS; JOHANSEN (2016)

#### 4.6 LSD E ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica crônica e grave, que interfere na maneira que uma pessoa age, pensa, relaciona-se com outros e expressa suas emoções. Devido a isso, esses pacientes têm mais dificuldade na escola/faculdade, ambiente de trabalho e em formar relações de amizade ou amorosas, pelos obstáculos que acabam enfrentando diante situações sociais. É uma doença que envolve o fenômeno da psicose, ou seja, o aparecimento de sintomas fisiopatológicos como alucinações, avolição<sup>6</sup>, apatia, pensamentos e atitudes desordenados, ilusões e movimentos motores rígidos ou estranhos (WEBMD; BHANDARI, 2020; GREGORIO et al. 2016). A sintomatologia divide-se em três categorias: sintomas psicóticos, sintomas negativos e sintomas cognitivos. Dentro do primeiro grupo, enquadram-se os sintomas que causam alteração nos sentidos (mudanças no olfato, visão, audição e paladar), comportamentos estranhos, alucinações e delírios; como sintomas negativos, pode-se citar sintomas que se assemelham aos de pacientes com depressão, como desinteresse nas atividades diárias, afastamento social, falta de prazer em situações comuns; por fim, os sintomas cognitivos podem ser mais sutis ou graves, dependendo do paciente, sendo que alguns exemplos são a dificuldade de assimilar informações para tomada de decisões e dificuldade em prestar atenção ou focar em algo (NIMH, 2020).

O tratamento é contínuo, e é realizado de maneira conjunta entre o uso de fármacos antipsicóticos, juntamente à terapia psicossocial. Esses fármacos podem não ser totalmente efetivos, por frequentemente causarem efeitos adversos e, por essa razão, os pacientes desenvolverem resistência ao tratamento. Além dos antipsicóticos, fármacos como antidepressivos e ansiolíticos podem ser prescritos aos pacientes esquizofrênicos, contribuindo com um possível aumento de risco de efeitos adversos ou interações medicamentosas (MAYO CLINIC, 2020). Efeitos adversos iniciais apresentados por fármacos antipsicóticos incluem aumento de peso, convulsões, distúrbios hematológicos, miocardite e sialorreia. Além disso, o tratamento a longo prazo pode acarretar distúrbios metabólicos como hiperglicemia, hiperlipidemia, obesidade, diabetes e dificuldade para dormir (GIRGIS et al., 2019).

---

<sup>6</sup> Sintoma negativo da esquizofrenia, definido como a queda na vontade ou capacidade de realizar atividades que tenham algum objetivo final (FOUSSIAS; REMINGTON, 2008)

A relação entre o LSD e a esquizofrenia é antiga e remete principalmente ao final da década de 1940 e a primeira metade da década de 1950. Nessa época, pesquisadores tentavam buscar uma possível relação entre a psicose apresentada pelos pacientes esquizofrênicos e a psicose causada pós-uso do LSD. Estudos eram realizados para tentar entender melhor como a esquizofrenia funcionava, visto que a “descoberta” da doença era relativamente recente, datando para metade do século XIX, e frequentemente eram atualizados os dados e informações sobre esta (JABLENSKY, 2010). Além disso, eram realizados estudos clínicos que buscavam entender o funcionamento da substância em pacientes que sofrem do distúrbio. Nesse intervalo de tempo, os estudos clínicos realizados verificando o uso do LSD em esquizofrênicos mostravam resultados diferentes e por vezes conflitantes entre si. Alguns sugeriam que a droga atenuava os sintomas provocados pela doença, outros que pioravam o quadro sintomático já existente dos pacientes, e diversos relatavam uma tolerância preexistente ao LSD em esquizofrênicos.

Para verificar a discrepância conclusiva desses artigos, Cholden, Kurland e Savage (1955) realizaram um estudo clínico com pacientes esquizofrênicos internados em um Hospital Psiquiátrico localizado em Maryland. Eles consideraram que a via oral poderia ser um fator contribuinte aos resultados diferentes nos estudos, já que o paciente poderia não estar ingerindo a dose completa, o que fez com que decidissem aplicar, via intramuscular, 100µg de LSD. A administração foi realizada após uma observação de três semanas dos indivíduos, que, durante esse período, recebiam doses de placebo (salina). O procedimento de aplicação de LSD foi realizado por três dias consecutivos, e, durante a observação dos pacientes, foi preenchida uma tabela que verificava os pacientes durante o período diurno e noturno, pelos ajudantes responsáveis por cada turno. Ao longo do dia, o ajudante observou o paciente em relação à limpeza (idas ao banheiro e estado das roupas), atividade, fala, humor, volume de voz, fome, destrutividade, sociabilidade, clareza ao falar, temperamento, cooperação e erotismo; já para o turno da noite, os ajudantes observaram agitação, se o paciente conseguia se vestir sozinho, qualidade do sono (número de horas, paz, fala, profundidade) e se iam ao banheiro durante à noite. Ou seja, o estudo foi bastante dependente da interpretação dos ajudantes.

Inicialmente, a pesquisa iniciou com quatro pacientes mulheres. Após a primeira aplicação, percebeu-se mudanças drásticas no comportamento de duas

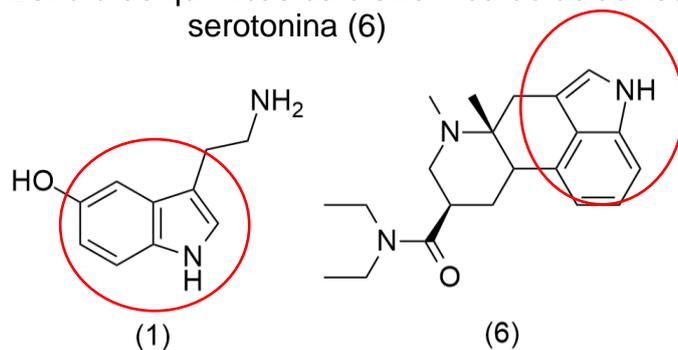
destas: uma delas estava muda há anos, e, cerca de 30 minutos após o uso, começou a chorar incontrolavelmente, seguido de risadas altas. A outra paciente que recebeu a dosagem, no entanto, teve um efeito oposto a primeira: essa, que geralmente ria muito, deu lugar à seriedade, com uma comunicação difícil de entender. Ambas as pacientes chegaram a alucinar, conversando com figuras não presentes no local. Algo que foi percebido em comum nas duas pacientes, foi o fato da primeira aplicação demonstrar um efeito maior nas pacientes do que as aplicações subsequentes. Isso fez com que os autores suspeitassem de uma possível tolerância, o que mudou a metodologia do estudo para os próximos pacientes: a dosagem aumentou 100µg diariamente, não ultrapassando 500µg diários. Isso não alterou o fenômeno que já havia sido percebido antes, visto que o restante dos indivíduos continuou apresentando efeitos diminuídos mesmo com doses superiores.

Com isso, eles chegaram à conclusão de que o LSD, quando administrado em pacientes esquizofrênicos, poderia causar três tipos de reações: encobertas, de intensificação ou de reversão. O primeiro tipo refere-se aos indivíduos que inicialmente não demonstram nenhuma mudança de comportamento, porém, depois de algum tempo, poderiam apresentar algum dos outros dois tipos: um exemplo é de um paciente que, após a administração, permaneceu em posição fetal, retraída e apresentou inicialmente apenas dilatação da pupila, porém, algumas horas depois, estava chorando, comportamento incomum para aquela pessoa. As reações de intensificação são aquelas que, como o nome sugere, mostram sua sintomatologia comum da doença de maneira mais intensa, como maior ansiedade, agitação, raiva, reclamações ou ilusões. Por fim, as reações de reversão são aquelas que fazem com que uma atitude que geralmente seria comum ao indivíduo se inverta: pacientes hiperativos ficam sonolentos ou dormem, pacientes amigáveis tornam-se hostis etc. Por mais que fossem comuns pesquisas com números baixos de pacientes ou diversos vieses de interpretação, o estudo apresentado por Cholden, Kurland e Savage (1955), além de outros, fizeram com que o uso do LSD em pacientes com histórico de psicose não seja indicado. Inclusive, hoje este é um fator de exclusão na seleção de indivíduos para ensaios clínicos que envolvam a droga.

O LSD contribuiu para descobertas envolvendo o tratamento da esquizofrenia. Sabe-se que a maioria dos antipsicóticos têm como mecanismo de ação o bloqueio de receptores dopaminérgicos do tipo 2 (WONG et al., 1986). Os antipsicóticos são

divididos em primeira e segunda geração, sendo que o segundo grupo tem como diferencial a maior atividade antagonista a receptores serotoninérgicos (em especial 5-HT<sub>2A</sub>) aos dopaminérgicos (TISSOT; LOUZÃ; ELKIS, 2003). Estudos realizados pelo National Institute of Mental Health (NIMH) ao longo da última década levantaram questões sobre as vantagens dos antipsicóticos de segunda geração sobre os de primeira, quando abordados a fisiopatologia e o tratamento da esquizofrenia de maneira prática (KANTROWITZ, 2020). Isso faz com que seja necessária uma retrospectiva para as primeiras sugestões que o antagonismo serotoninérgico poderia ser benéfico para o tratamento da esquizofrenia. Desde a década de 1950, cientistas comparavam uma possível similaridade estrutural da serotonina com o LSD, visto que ambos os pacientes esquizofrênicos quanto usuários de LSD apresentavam sintomas de psicose (figura 11).

Figura 11 – Estruturas químicas da dietilamida do ácido lisérgico (1) e serotonina (6)



Fonte: Elaborado pelo autor

Essa descoberta fez com que pesquisadores, novamente, buscassem uma relação entre a psicose apresentada por esquizofrênicos e a psicose causada pelo uso da substância. Os efeitos de psicose possivelmente causados após o uso do LSD são relacionados à atividade agonista aos receptores do tipo 5-HT<sub>2A</sub>. Sugere-se, então, que a psicose induzida pela substância forneça informações a respeito das alucinações e sintomas psicóticos da doença, mas não os sintomas negativos (HALBERSTADT et al., 2020).

Com isso, pode-se entender que o antagonismo de receptores serotoninérgicos seja um mecanismo de ação para o tratamento da esquizofrenia. Esse modelo de exemplificação é simples e pode ser aperfeiçoado com o uso de substâncias que promovam uma semelhança maior com a variedade de sintomas da esquizofrenia, como o antagonista do receptor de NMDA fenilciclidina. Fármacos recentes como a lumateperona, pimavanserina e roluperidona agem como antagonistas

serotoninérgicos e são promessas de tratamento para o grupo de pacientes que não respondem a outros antipsicóticos, fornecendo novas possibilidades para estes pacientes (KANTROWITZ, 2020).

Além disso, o LSD consegue simular um estado de psicose que permite pesquisas envolvendo novos antipsicóticos, com possíveis novos mecanismos de ação, incluindo ligantes TAAR1 (GREGORIO, 2016). Tem-se que drogas como a fenilciclidina, cetamina, dimetiltriptamina e a dietilamida de ácido lisérgico serviram e servem como objeto de estudo para entender o mecanismo de ação da esquizofrenia, além de incentivarem o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da doença até hoje.

#### 4.7. LSD E DOENÇA DE ALZHEIMER

Buscando alternativa terapêutica para pacientes sofrendo de doença de Alzheimer, Family e seus colaboradores (2019) decidiram verificar a segurança e tolerabilidade do LSD. A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa que provoca sintomas como perda de memória, perda de função cognitiva e pode causar ansiedade, depressão e apatia. A gravidade da doença varia, alcançando estágios em que a pessoa se torna completamente dependente para atividades básicas (NIA, 2019).

O fundamento teórico para a pesquisa vem do fato de receptores do tipo 5-HT<sub>2A</sub> estarem relacionados às funções cognitivas que se encontram debilitadas em pacientes sofrendo de Alzheimer. A associação do sistema serotoninérgico com a memória e o aprendizado ocorre por modulação do sistema colinérgico ou pelo envolvimento com proteínas associadas à consolidação de memórias (GELDENHUYS; SCHYF, 2011). A neuropatologia inicial da doença de Alzheimer inclui mudanças e perdas de nervos em regiões cerebrais tais qual o NDR e o LC, sendo que o primeiro tem extrema influência da serotonina. Essas mudanças influenciam para o aparecimento dos primeiros sintomas da doença, principalmente o prejuízo da função cognitiva (ŠIMIČ et al., 2016). O agonismo serotoninérgico pode servir como terapêutica para o Alzheimer por normalizar a agregação microglial, decorrente de processo inflamatório e frequente em pacientes sofrendo da doença (LEDO et al., 2016). Pelo fato de o LSD suprimir neuroinflamação crônica e conseguir atravessar a barreira hematoencefálica fez com que a investigação da substância para tratamento de doentes com Alzheimer fosse iniciada (FAMILY et al., 2019). Após

verificar que doses baixas como 5, 10 e 20µg são seguras e bem toleradas, com efeitos adversos moderados como tontura e sonolência, uma porta é aberta para avaliar, em estudos clínicos posteriores, a eficácia do LSD como ansiolítico, antidepressivo, antiinflamatório e pró-cognitivo, além de definir qual seria a melhor abordagem terapêutica, caso a droga fosse escolhida para tratar a doença de Alzheimer.

#### 4.8 LSD E ANSIEDADE ASSOCIADA A DOENÇAS COMPROMETEDORAS DE VIDA

Pela primeira vez, depois de aproximadamente 40 anos, realizou-se um estudo controlado buscando uso terapêutico com o LSD. Realizada na Suíça, a pesquisa buscou verificar uma possível eficácia da substância para aliviar sintomas de ansiedade em pacientes que estavam sofrendo de doenças comprometedoras de vida. Esses tendem a expressar sintomas de ansiedade mais frequentemente, e muitas vezes não conseguem apoio emocional suficiente dos tratamentos disponíveis atualmente (GASSER et al., 2014; 2014).

Geralmente diagnosticada em comorbidade com depressão, a ansiedade é um transtorno psicológico que, em 2015, afetava mais de 3,6% da população mundial. No Brasil, mais de 18 milhões de habitantes já haviam sido diagnosticados até essa data, equivalendo a 9,3% da população. Ela ranqueia em sexto como contribuinte para a perda de saúde não-fatal. Com diversos possíveis sintomas, seu diagnóstico também é heterogêneo: ansiedade generalizada, transtorno do pânico, fobias, transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático. Assim como acontece na depressão, os sintomas podem variar desde leves até severos, e em geral são crônicos (OMS, 2017).

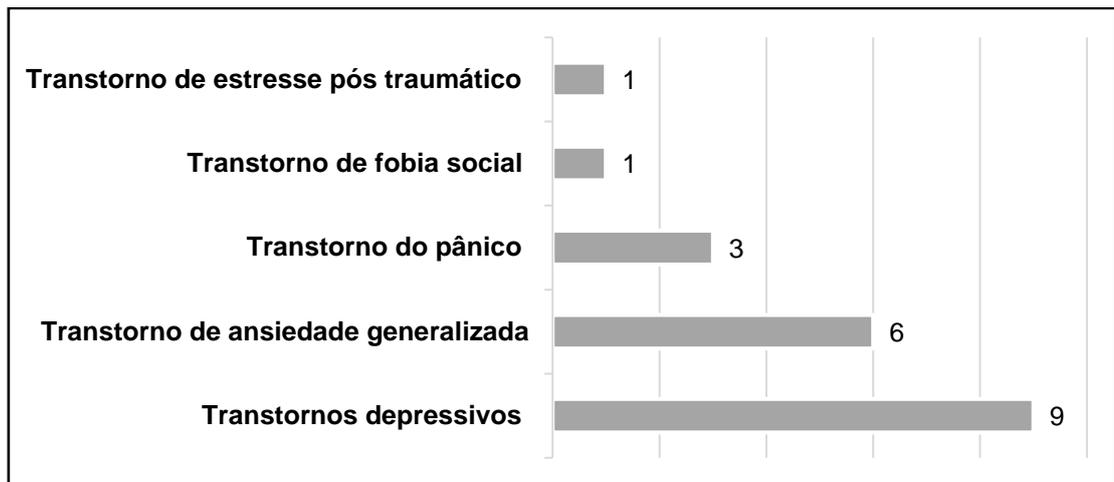
O ensaio clínico, duplo-cego, controlado e randomizado, englobou doze participantes. Todos haviam pontuado mais de 40 no *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory* (STAI; tradução literal: Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger). Criado em 1970, o STAI é um dos instrumentos mais comumente utilizados para medição de ansiedade na pesquisa. Ele mede dois componentes da ansiedade: estado e traço (STAI-S e STAI-T, respectivamente); estado de ansiedade se refere à um período emocional caracterizado por sentimentos transitórios, e, traço de ansiedade se refere a como o paciente reage ao estresse ou ansiedade e se ele apresenta uma tendência maior de julgar alguma situação como ameaçadora ao seu bem-estar. (FIORAVANTI-BASTOS et al., 2011).

Dos doze participantes, onze nunca haviam tido qualquer experiência com LSD. Eles foram divididos em dois grupos: 8 foram designados a duas sessões psicoterapêuticas com cápsulas contendo 200µg (dose experimental) de LSD e outras seis sessões sem a droga; 4 foram designados a duas sessões psicoterapêuticas com cápsulas contendo 20µg (placebo ativo) de LSD e outras seis sessões sem a droga. A escolha da dose experimental foi justificada por produzir todo o espectro de experiência de LSD, sem atingir totalmente a autoconsciência dos participantes. Já a dose escolhida para ser placebo ativo produziria efeitos de curta duração, leves e detectáveis, porém não facilitaria um processo terapêutico.

Foi realizado um estudo clínico aberto com a dose experimental, dentre os pacientes que receberam o placebo ativo. Parâmetros como frequência cardíaca e pressão sanguínea foram coletados. O ambiente onde as sessões terapêuticas foram realizadas era um quarto quieto e seguro, dentro de um consultório particular. Os participantes poderiam deitar-se num colchão ou se sentar numa cadeira e, exceto quando iam ao banheiro, ficaram as 8 horas de sessão experimental acompanhados de alguém. Durante a sessão, música era tocada para facilitar o processamento das diferentes emoções e houve um período de conversação. Os pacientes foram indicados a não ingerir medicamentos antidepressivos e ansiolíticos, assim como não dirigissem após a sessão terapêutica.

Os pacientes não tinham histórico de dependência química. As doenças comprometedoras de vida com as quais foram diagnosticados iam desde carcinoma de mama, carcinoma gástrico, linfoma não Hodgkin até doença celíaca e espondilite anquilosante. A respeito de medicamentos, quatro participantes faziam uso de antidepressivo, três faziam uso de ansiolítico e cinco utilizavam analgésicos. Os distúrbios psicológicos em comorbidade estão ilustradas na figura abaixo. Alguns dos pacientes foram diagnosticados com mais de um distúrbio psicológico (GASSER et al., 2014)

Figura 12 – Transtornos psicológicos dos participantes no estudo



Fonte: Adaptado de GASSER et al. (2014)

Os resultados da pesquisa foram obtidos a partir de dados coletados antes da administração de LSD e uma semana, dois meses e doze meses após a última sessão experimental com a substância. Foi utilizada a média do STAI-T e STAI-S daqueles que receberam placebo ativo ou dose experimental. Os participantes preencheram um diário com informações sobre efeitos adversos decorrentes do LSD ou outras medicações, se houve mudança no padrão de terapia e se estavam sentindo dor, de acordo à uma EVA.

Antes da primeira sessão experimental, não houve diferenças significativas nas escalas STAI entre os grupos; entretanto, na avaliação de dois meses pós-administração, o grupo que recebeu a dose experimental apresentou pontuação de STAI significativamente inferior ao grupo placebo, com 3 dos 8 participantes apresentando valores abaixo a 40 (inferior ao valor limiar). Em oposição à dose experimental, todos participantes que receberam o placebo ativo obtiveram aumento na pontuação STAI. A avaliação de doze meses após a última sessão experimental mostrou que ambos os grupos que já haviam recebido a dose superior quanto os que escolheram mudar para esta, refletiram em queda no STAI. Isso indica que os benefícios se mantiveram por diversos meses, mesmo após a última dose terapêutica de LSD.

Outras escalas para medição de saúde e bem-estar relacionadas à saúde mental também mostraram resultados promissores. O questionário de qualidade de vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC-QLQ) foi aplicado e os participantes que receberam a dose experimental tiveram aumento

na pontuação de saúde após as duas sessões com LSD, enquanto o grupo placebo demonstrou queda. Nos pacientes que receberam dose superior, houve queda no índice de severidade psicopatológica, segundo a lista de verificação de sintomas SCL-90-R.

Nenhum dos efeitos adversos observados foram severos, sendo os principais: labilidade emocional afetada, estresse emocional, frio, diferença na maneira de andar, sede, ilusões e midríase. Os autores concluem o primeiro artigo com uma possível explicação para os resultados obtidos serem positivos na redução de sintomas de ansiedade:

“O LSD foi administrado num contexto psicoterapêutico para facilitar um estado psicodélico, permitindo que os participantes encontrassem suas realidades internas durante uma ‘jornada’ emocionalmente intensificada, parecida com um sonho. Pacientes com doenças comprometedoras de vida sofrem de uma ameaça existencial: expectativa de vida encurtada, que muitas vezes causa períodos de sofrimento, ansiedade e dor. (GASSER et al., 2014).”

A análise qualitativa dos dados traz relatos de alguns participantes sobre suas experiências. Em geral, estes contam terem sentido mudanças positivas nas suas vidas, incluindo melhor autoconsciência e estarem mais abertos em relações interpessoais. Nenhum mencionou efeitos negativos prolongados devido à administração de LSD. Os relatos, na sua maioria, narram as experiências de forma bastante subjetiva e individual. Um dos pontos em comum entre os pacientes é o fato de sentirem suas emoções, por vezes reprimidas, de maneira bastante intensa e surpreendente:

“Isso me encorajou a deixar os sentimentos fluírem... para me libertar dos meus medos. Para ver minha dor. Foi necessário. Foi um alívio. Depois, consegui rir disso. É um mundo flutuante de emoções que você tem que passar durante essas oito horas... exceto o sentimento de tristeza e medo... havia outras sequências e nuances. ... muita coisa está acontecendo lá. (Participante #1)”

Outro aspecto comum entre os participantes é de, no início da experiência, sentirem emoções negativas, entre essas, estão relatos de ansiedade, nervosismo e “dificuldade de se deixar levar”. Entretanto, ao longo da sessão, a onda de intensidade é transferida para sentimentos positivos, como acesso facilitado às emoções, percepções melhores de si mesmos e sensação de segurança. Eles descrevem essa onda positiva como renovadora e capaz de causar mudanças nas suas vidas (GASSER et al., 2014).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O LSD foi sintetizado no século XX, na busca de Albert Hoffmann por um novo fármaco. Com a chegada da substância nos EUA, o seu uso foi direcionado à psiquiatria, sendo utilizada tanto por psiquiatras quanto seus pacientes. Simultaneamente, iniciaram-se estudos clínicos buscando distúrbios psicológicos que possivelmente beneficiar-se-iam do uso do LSD, entre estes, alcoolismo e esquizofrenia. Após ser definida como droga ilícita, a pesquisa científica com o LSD cessou por décadas. Entretanto, o fenômeno chamado “renascença dos psicodélicos” deu abertura a novos estudos clínicos com substâncias como a psilocibina, MDMA e o LSD.

A técnica de *microdosing* é uma das possibilidades estudadas para ajudar indivíduos que estejam sofrendo de distúrbios como ansiedade, depressão, déficit de atenção etc. Por mais que ainda não haja comprovação científica em torno desta, busca-se aprimorar estudos que evidenciem benefícios através da ingestão de doses muito baixas da substância, em intervalos de tempo variáveis.

Além disso, estudos em desenvolvimento indicam que indivíduos que estejam sofrendo de doenças comprometedoras de vida como câncer, doença celíaca, espondilite anquilosante e distúrbios psicológicos podem se beneficiar do uso do LSD também. Pesquisas recentes da Gasser e colaboradores (2014; 2014) demonstram que pacientes que utilizaram da substância passaram por experiências cognitivas, emocionais e psicodinâmicas que afetaram efetivamente a qualidade de vida destes. O complexo mecanismo de ação do LSD justifica o interesse dos pesquisadores na substância: a interação com o sistema serotoninérgico, dopaminérgico e glutamatérgico serve, também, para justificar alguns dos benefícios relatados pelos pacientes do estudo. Expansão dos sentimentos, relaxamento, diminuição na preocupação, calma e harmonia após a segunda sessão com a substância foram alguns dos pontos positivos apresentados por diversos dos participantes. Inclusive, as experiências mais intensas mostraram ser impactantes o suficiente para estes pacientes conseguirem lidar melhor com estresse e ansiedade no cotidiano.

Entretanto, há conflitos entre as duas principais áreas aqui descritas. Enquanto no *microdosing*, uma dosagem baixa como 7-20 µg é o suficiente para que os pacientes sintam melhora psicológica, essa mesma dosagem serviu como placebo

ativo no estudo de Gasser et al. Neste sentido, há uma discordância de qual seria a dose terapêutica do LSD, ou, pelo menos, qual seria a dose inicial para pacientes que procuram a substância para aliviar seus sintomas de depressão e ansiedade.

Atualmente, ainda existe resistência e desincentivo a novos ensaios clínicos que envolvam o LSD, impedindo um entendimento mais profundo da ação da substância em grupos de indivíduos que conseguiriam se beneficiar do uso para o alívio de sintomas de distúrbios psicológicos.

Pesquisas que tenham como objetivo a definição de alternativas de métodos terapêuticos, seja com combinação de doses de LSD e outros fármacos ou que utilizem a molécula como protótipo para o desenvolvimento de novas, isentas dos eventos adversos que caracterizam o LSD como droga de abuso, podem ser incentivadas. Através disso, pacientes acometidos por distúrbios psicológicos poderiam aprimorar sua qualidade de vida. É importante lembrar que novas possibilidades terapêuticas devem estar na lista de prioridade da pesquisa farmacêutica, mesmo que seja explorando moléculas antigas, como o LSD.

## REFERÊNCIAS

- ACD/CHEMSKETCH, ver. 2020.1.1, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada.
- ARAÚJO, T. **Almanaque das Drogas**. 2. ed.: LeYa, 2014. 384 p.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre (RS): Artmed, 2015, 590 p.
- BELOUIN, S. J.; HENNINGFIELD, J. E. Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. **Neuropharmacology**, v. 142, p. 7–19, 2018.
- BOFF, B. S. New psychoactive substances (NPS) prevalence over LSD in blotter seized in State of Santa Catarina, Brazil: a six-year retrospective study. **Forensic Science International**, v. 306, 21 p., 2020.
- BOGENSCHUTZ, Michael P.; ROSS, Stephen. Therapeutic Applications of Classic Hallucinogens. **Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs**, v. 36, p. 361-391, 2016.
- BOWEN, W. et al. Lysergic acid diethylamide as a variable in the hospital treatment of alcoholism. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 150, n. 2, p. 111-118. 1970.
- BRASIL. Secretaria de Vigilância Sanitária. Aprova o Regulamento Técnico sobre Substâncias e Medicamentos Sujeitos a Controle Especial. **Portaria n. 344**, de 12 de maio de 1998.
- BUNZOW, J. R. et al. Amphetamine, 3,4-Methylenedioxymethamphetamine, Lysergic Acid Diethylamide, and Metabolites of the Catecholamine Neurotransmitters Are Agonists of a Rat Trace Amine Receptor. **Molecular Pharmacology**, v. 60, n. 6, p. 1181-1188, 2001.
- CAI, J.; HENION, J. Elucidation of LSD In Vitro Metabolism by Liquid Chromatography and Capillary Electrophoresis Coupled with Tandem Mass Spectrometry. **Journal Of Analytical Toxicology**, v. 20, n. 1, p. 27-37, 1996.
- CESAR - CENTER FOR SUBSTANCE ABUSE RESEARCH. **LSD**. 2013.
- CEBRID - CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS. **Livreto informativo sobre drogas psicotrópicas**. 2014.
- CHOLDEN, L. S.; KURLAND, A.; SAVAGE, C. Clinical reactions and tolerance to LSD in chronic schizophrenia. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 12, n. 3, p. 211-221. 1955.
- CROCQ, M. A. Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 9, n. 4, p. 355–361, 2007.
- DOLDER, P. C. et al. Pharmacokinetics and Concentration-Effect Relationship of Oral LSD in Humans. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 19, n. 1, 23 p., 2015.
- DOLDER, P. C. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 56, n. 10, p. 1219-1230, 2017.

- EGAN, C. T et al. Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5HT 2A and 5HT 2C receptors. **Psychopharmacology**, v. 136, n. 4, p. 409-414, 1998.
- FADIMAN, J; KORB, S. Might Microdosing Psychedelics Be Safe and Beneficial? An Initial Exploration. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 51, n. 2, p. 118-122, 2019.
- FAMILY, N. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide (LSD) in healthy older volunteers. **Psychopharmacology**, v. 237, n. 3, p. 841–853, 2020.
- FANTEGROSSI, W. E. et al. The behavioral pharmacology of hallucinogens. **Biochemical Pharmacology**, v. 75, n. 1, p. 17-33, jan. 2008.
- FIORAVANTI-BASTOS, A. C. M et al. Development and validation of a short-form version of the Brazilian state-trait anxiety inventory. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 24, n. 3, p. 485-494, 2011.
- FOUSSIAS, G.; REMINGTON, G. Negative Symptoms in Schizophrenia: avolition and occam's razor. **Schizophrenia Bulletin**, v. 36, n. 2, p. 359-369, 2008.
- GABLE, R. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. **Addiction**, v. 99, n. 6, p. 686-696, 2004.
- GASSER, P. et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. **Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 202, n. 7, p. 513–520, 2014.
- GASSER, P. et al. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 57–68, 2014.
- GELDENHUYS, W. J.; SCHYF, C. J. Role of Serotonin in Alzheimer's Disease. **CNS Drugs**, v. 25, n. 9, p. 765-781, 2011.
- GIRGIS, R. et al. The past and future of novel, non-dopamine-2 receptor therapeutics for schizophrenia: a critical and comprehensive review. **Journal of Psychiatric Research**, v. 108, p. 57-83, 2019.
- GDS - GLOBAL DRUG SURVEY. **GDS2019 Key Findings Report**, 2019.
- GDS - GLOBAL DRUG SURVEY. **GDS2020 Key Findings Report: Executive Summary**, 2020.
- GREGORIO, D. et al. D-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: mechanism of action and pharmacology. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 17, n. 11, 20 p., 2016.
- GREGORIO, D. et al. The hallucinogen d lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT 1A , D 2 and TAAR 1 receptors. **Pharmacological Research**, v. 113, p. 81-91, 2016.
- HALBERSTADT, A. L. et al. Pharmacological and biotransformation studies of 1-acyl-substituted derivatives of lysergic acid diethylamide (LSD). **Neuropharmacology**, v. 172, 41 p., 2020.
- HENDRICKS, P. et al. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. **Journal of**

**Psychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 280-288, 13 jan. 2015

HODEL, A. Rapid infant prefrontal cortex development and sensitivity to early environmental experience. **Developmental Review**, v. 48, p. 113-144, 2018.

HOFFMANN, Albert. **LSD: My Problem Child**. Nova lorque: McGraw-Hill Book Company, 1980. 102 p.

HOLLISTER, L. E.; SHELTON, J.; KRIEGER, G. A controlled comparison of lysergic acid diethylamide (LSD) and dextroamphetamine in alcoholics. **The American journal of psychiatry**, v. 125, n. 10, p. 1352–1357, 1969.

HOWELL, et al. **A pan canadian practice guideline: screening, assessment and care of psychosocial distress (depression, anxiety) in adults with cancer: canadian partnership against cancer (cancer journey advisory group) and canadian association of psychosocial oncology**. Toronto: Canadian Partnership Against Cancer and the Canadian Association of Psychosocial Oncology, 2015.

HUANG, K. W et al. Molecular and anatomical organization of the dorsal raphe nucleus. **Elife**, v. 8, 34 p., 2019.

HUANG, S. et al. Dopamine Inputs from the Ventral Tegmental Area into the Medial Prefrontal Cortex Modulate Neuropathic Pain-Associated Behaviors in Mice. **Cell Reports**, v. 31, n. 12, 16 p., 2020.

HUPLI, A. et al. Descriptive assemblage of psychedelic microdosing: Netnographic study of Youtube™ videos and on-going research projects. **Performance Enhancement and Health**, v. 6, n. 3–4, p. 129–138, 2019.

IAPOP - INTERNACIONAL ASSOCIATION OF PROCESS ORIENTED PSYCHOLOGY. **Coma**. 2010.

JABLENSKY, A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 271-287, 2010.

JAY, M. **The history of psychedelics in psychiatry**. Londres, 2020. Vimeo (26 min.), son., color.

KANTROWITZ, J. T. Targeting Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptors to Better Treat Schizophrenia: rationale and current approaches. **CNS Drugs**, v. 34, n. 9, p. 947-959, 2020.

KEANE, R. et al. Addiction Services and Health Promotion Department South Western Area Health Board. **Understanding substances and substance use — a handbook for teachers**. 2000.

KLETTE, K. L. et al. Metabolism of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) to 2-Oxo-3-Hydroxy LSD (O-H-LSD) in Human Liver Microsomes and Cryopreserved Human Hepatocytes. **Journal Of Analytical Toxicology**, v. 24, n. 7, p. 550-556, 2000.

KLETTE, K. L. et al. LC-MS Analysis of Human Urine Specimens for 2-Oxo-3-Hydroxy LSD: method validation for potential interferants and stability study of 2-oxo-3-hydroxy lsd under various storage conditions. **Journal Of Analytical Toxicology**, v. 26, n. 4, p. 193-200, 2002.

KREBS, T. S.; JOHANSEN, P. ØR. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: Meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Psychopharmacology**, v.

26, n. 7, p. 994–1002, 2012.

LAMBE, E. K.; AGHAJANIAN, G. K. Hallucinogen-Induced UP States in the Brain Slice of Rat Prefrontal Cortex: role of glutamate spillover and NR2B-NMDA receptors. **Neuropsychopharmacology**, v. 31, n. 8, p. 1682-1689, 2006.

LEA, T. et al. Perceived outcomes of psychedelic microdosing as self-managed therapies for mental and substance use disorders. *Psychopharmacology*, 2020.

LEDO, J. H. et al. Cross Talk Between Brain Innate Immunity and Serotonin Signaling Underlies Depressive-Like Behavior Induced by Alzheimer's Amyloid- Oligomers in Mice. **Journal Of Neuroscience**, v. 36, n. 48, p. 12106-12116, 2016.

LEE, M. et al. **Acid Dreams: the complete social history of LSD: the CIA, the sixties, and beyond**. Groove Press, 1992. 345 p.

LICHT, C. L. Simultaneous polysubstance use among Danish 3,4-methylenedioxymethamphetamine and hallucinogen users: combination patterns and proposed biological bases. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 27, n. 4, p. 352-363, 2012.

LIM, H. K. et al. Quantification of LSD and N-demethyl-LSD in urine by gas chromatography/resonance electron capture ionization mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, v. 60, n. 14, p. 1420-1425, 1988.

LIMA, E. **Educação em saúde e uso de drogas: Um estudo acerca da representação da droga para jovens em cumprimento de medidas educativas**. 2013. 246 f. Tese (Doutorado). FIOCRUZ, Belo Horizonte.

LIU, J. et al. TAAR1 and Psychostimulant Addiction. **Cellular And Molecular Neurobiology**, v. 40, n. 2, p. 229-238, 2020.

LLORET, D.; ESPADA, J. **Basic Concepts in Drug Addiction. European network on exchange Early detection drug-consumption**, 2009.

LUDWIG, A. et al. A clinical study of LSD treatment in alcoholism. **The American journal of psychiatry**, v. 126, n. 1, p. 59–69, 1969.

LUETHI, D. et al. Cytochrome P450 enzymes contribute to the metabolism of LSD to nor-LSD and 2-oxo-3-hydroxy-LSD: implications for clinical lsd use. **Biochemical Pharmacology**, v. 164, p. 129-138, 2019.

MADRAS, B. K. The Growing Problem of New Psychoactive Substances (NPS). **Neuropharmacology Of New Psychoactive Substances (NPS)**, p. 1-18, 2016.

MARTA, R. Metabolism of lysergic acid diethylamide (LSD): an update. **Drug Metabolism Reviews**, v. 51, n. 3, p. 378-387, 2019.

MARTIN, D. A. et al. Chronic LSD alters gene expression profiles in the mPFC relevant to schizophrenia. **Neuropharmacology**, v. 83, p. 1-8, 2014.

MASON, N. L.; KUYPERS, K. P. C. Mental health of a self-selected sample of psychedelic users and self-medication practices with psychedelics. **Journal Of Psychedelic Studies**, v. 2, n. 1, p. 45-52, 2018.

MATEFY, R. E.; HAYES, C.; HIRSCH, J. Psychedelic drug flashbacks: Subjective reports and biographical data. **Addictive Behaviors**, v. 3, n. 3–4, p. 165–178, 1978.

MAYO CLINIC. **Schizophrenia: Diagnosis & treatment**. 2020.

MCLAUGHLIN, S.; GROF, S.; HALIFAX, J. **The Human Encounter with Death**. 258 pg, v. 17. 1978.

MENDES, F. **Definição e Classificação das Drogas**. In: Prevenção Ao Uso Indevido de Drogas (PREVINA). Curso de especialização em prevenção ao uso indevido de drogas. São Paulo: Fundação Biblioteca Nacional, 2015. p. 66-79.

MAPS - MULTIDISCIPLINARY ASSOCIATION FOR PSYCHEDELIC STUDIES. **The Medical History of Psychedelic Drugs**, 2007.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Database. **Lysergide**.

NIA - NATIONAL INSTITUTE ON AGING. **Alzheimer's Disease Fact Sheet**. 2019.

NIH - NATIONAL INSTITUTE ON MENTAL HEALTH. **Hallucinogens**. 2019.

NIH - NATIONAL INSTITUTE ON MENTAL HEALTH. **Schizophrenia**. 2020.

NICHOLS, D. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Lysergic Acid Diethylamide (LSD). **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2331-2343, 2018.

NICHOLS, D.; GROB, C. Is LSD toxic? **Forensic Science International**, v. 284, p. 141-145, 2018.

O'HALLORAN, R.; LEWMAN, L. Restraint Asphyxiation in Excited Delirium. **The American Journal of Forensic Medicine and Pathology**, v. 14, n. 4, p. 289-295, 1993.

ONA, G. Inside bad trips: Exploring extra-pharmacological factors. **Journal of Psychedelic Studies**, v. 2, n. 1, p. 53–60, 2018.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. 2017.

OSMOND, H.; SMYTHIES, J. Schizophrenia: a new approach. **The Journal of mental science**, v. 98, n. 411, p. 309–315, 1952.

PAHNKE, W. N. et al. The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. **Internationale Zeitschrift für klinische Pharmakologie, Therapie, und Toxikologie. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology**, v. 4, n. 4, p. 446–454, 1971.

PASSIE, T. et al. The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: a review. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 14, n. 4, p. 295-314, 2008.

PEHEK, A. E. et al. Evidence for the Preferential Involvement of 5-HT<sub>2A</sub> Serotonin Receptors in Stress- and Drug-Induced Dopamine Release in the Rat Medial Prefrontal Cortex. **Neuropsychopharmacology**, v. 31, n. 2, p. 265-277, 2005

PEREZ-BONILLA, P et al. Lateral hypothalamic area neuropeptides modulate ventral tegmental area dopamine neurons and feeding. **Physiology & Behavior**, v. 223, 8 p., set. 2020.

PORTER, H. P. et al. Functional characterization of agonists at recombinant human 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors in CHO-K1 cells. **British Journal Of Pharmacology**, v. 128, n. 1, p. 13-20, set. 1999.

QBI - QUEENSLAND BRAIN INSTITUTE. **What are neurotransmitters?** 2017.

RAYMOND, J. R. et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 92, n. 2-3, p. 179-212, 2001.

REGALA, J. **Locus Ceruleus humano: mapeamento dos neuroreceptores dopaminérgicos D1 e D2**. 2013. 44 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2013.

REHM, J. et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. **The Lancet**, v. 373, n. 9682, p. 2223–2233, 2009.

REISSIG, C. J. et al. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor and the stimulus effects of LSD in the rat. **Psychopharmacology**, v. 182, n. 2, p. 197-204, 2005.

RELEASE UK. **Cutting agents**. 2020.

RIGOTTO, S. D.; GOMES, W. B. Contextos de abstinência e de recaída na recuperação da dependência química. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 18, n. 1, p. 95–106, 2002.

ROGAWSKI, M. A.; AGHAJANIAN, G. K. Response of central monoaminergic neurons to lisuride: comparison with lsd. **Life Sciences**, v. 24, n. 14, p. 1289-1297, 1979.

ROTHER, E. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v–vi, 2007.

SANTOS, B. P. et al. Is COVID-19 the current world-wide pandemic having effects on the profile of psychoactive substance poisonings? **Forensic Toxicology**, v. 39, n. 1, p. 282-285, 2020.

SCHENKEL, E. P.; MENGUE, S. S.; PETROVICK, P. R. **Cuidado com os medicamentos**. 5a Ed., Ed. UFSC, 2013.

SCHMID, Y. et al. Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. **Biological Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. 544-553, 2015.

EVA – Escala Visual Analógica (EVA). SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA (SESAB). 2015.

ŠIMIČ, G. et al. Monoaminergic neuropathology in Alzheimer's disease. **Progress In Neurobiology**, v. 151, p. 101-138, 2016.

SMART, R. G. et al. A controlled study of lysergide in the treatment of alcoholism. **Quarterly Journal of Studies on Alcohol**, v. 27, n. 3, p. 469–482, 1966.

STEUER, A. E. et al. Development and validation of an ultra-fast and sensitive microflow liquid chromatography-tandem mass spectrometry (MFLC-MS/MS) method for quantification of LSD and its metabolites in plasma and application to a controlled LSD administration study in huma. **Drug Testing and Analysis**, v. 9, n. 5, p. 788-797, 2017.

TISSOT, M. C. R. G; LOUZÃ NETO, M. R; ELKIS, H. Os antipsicóticos de nova geração e suas meta-análises. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 30, n. 6, p. 229-232, 2003.

TOMSOVIC, M.; EDWARDS, R. Lysergide Treatment of Schizophrenic and Nonschizophrenic Alcoholics. **Quarterly Journal of Studies on Alcohol**, v. 31, p. 923–949, 1970.

ULRICH, R. F.; PATTEN, B. M. The rise, decline, and fall of LSD. **Perspectives in Biology and Medicine**, v. 34, n. 4, p. 561–578, 1991.

VERLINDEN, H. et al. Serotonin, serotonin receptors and their actions in insects. **Neurotransmitter**, v. 314, n. 2, 14 p., 18 mar. 2015.

WEBMD MEDICAL REFERENCE (BHANDARI, S.). **Schizophrenia: an overview**, 2020.

WELLMAN, C. L.; MOENCH, K. M. Preclinical studies of stress, extinction, and prefrontal cortex: intriguing leads and pressing questions. **Psychopharmacology**, 236, n. 1, p. 59-72, 2018.

WONG, D. F et al. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. **Science**, v. 234, n. 4783, p. 1558-1563, 1986.

YOCKEY, R. A. et al. Trends in LSD use among US adults: 2015-2018. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 212, 4 p., 2020