



## Artigo de revisão

### Uso de psicodélicos para tratamento de transtornos psiquiátricos: uma revisão integrativa

Pedro Henrique Martins de Souza<sup>1</sup>  e Gilmerson Prates Souza<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Centro Universitário do Norte de Minas, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

#### Introdução

Psicodélicos, também chamados de alucinógenos, são substâncias psicoativas capazes de promover modificações no nível de consciência mediante alterações no campo visual, na autopercepção e no processamento das emoções (VOLLENWEIDER; KOMETER, 2010). As substâncias alucinógenas foram intensamente estudadas a partir de 1943, com a descoberta da dietilamida do ácido lisérgico (LSD) por Albert Hofmann, sobretudo para transtornos psiquiátricos. Essa conjuntura representa a primeira onda nos estudos com psicodélicos, abrangendo principalmente os alucinógenos serotoninérgicos clássicos (LSD e Psilocibina), a Ayahuasca (contém dimetilriptamina [DMT]), entactogênicos (3,4-metilenodioximetan-fetamina [MDMA]), Ibogaína e antagonistas do N-metil D-Aspartato, como Cetamina (NICHOLS, 2016).

Descobertas epigenéticas evidenciaram que a ingestão de LSD está relacionada à síntese de proteínas envolvidas na plasticidade sináptica, na sinalização neural e na memória, englobando regiões do córtex cerebral, amígdala, núcleo accumbens e corpo estriado (MERTENS; PRELLER, 2021). A partir disso, observa-se uma segunda onda investigativa no que concerne ao uso de doses fracionadas de psicodélicos para tratamento de transtornos de humor e por abuso de substâncias, tais como transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade generalizada, depressão maior, incluindo depressão refratária ao tratamento, transtorno obsessivo compulsivo, ideação suicida, uso abusivo de álcool e de cocaína (OEHEN *et al.*, 2012; GASSER *et al.*, 2014; BOGENSCHUTZ *et al.*, 2015; DAKWAR *et al.*, 2018; PALHANO-FONTES *et al.*, 2018).

Contudo, apesar das extensivas pesquisas acerca dos tratamentos de diferentes transtornos psiquiátricos, a proficiência dos protocolos atuais é questionável em função da morosidade dos diagnósticos de doenças mentais, dos tratamentos ineficazes e prolongados, que, além de tudo, são frequentemente associados à polifarmácia e a recaídas. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi verificar, por meio de estudos científicos, se a utilização de psicodélicos para o tratamento de transtornos psiquiátricos é uma estratégia eficiente.

**Autor correspondente:** Pedro Henrique Martins de Souza | [pedro.martins@soufunorte.com.br](mailto:pedro.martins@soufunorte.com.br)

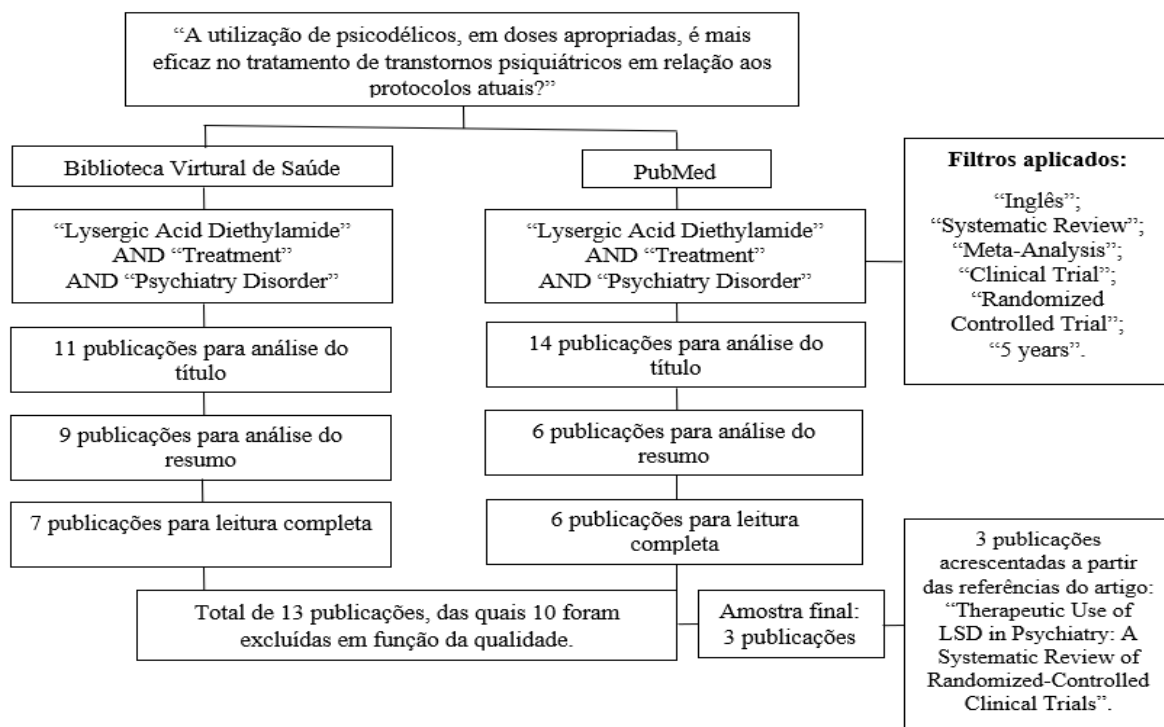
**Recebido em:** 10|11|2022. **Aprovado em:** 21|03|2023.

## Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujo questionamento norteador para a investigação foi: “A utilização de psicodélicos, em doses apropriadas, é mais eficaz no tratamento de transtornos psiquiátricos em relação aos protocolos atuais?”.

Foi realizada uma busca científica no mês de setembro de 2023 nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e PubMed, com os seguintes descritores: “*Lysergic Acid Diethylamide*” AND “*treatment*” AND “*Psychiatry Disorder*”. Além disso, foram aplicados os filtros, exclusivamente, e na PubMed: idioma “inglês”, “*Systematic Review*”, “*Meta-Analysis*”, “*Clinical Trial*”, “*Randomized Controlled Trial*” e “*5 years*”. Selecionaram-se três artigos para análise. Devido à escassez de publicações encontradas, a busca se expandiu por meio da análise das referências do artigo “*Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials*”. Ao final deste processo, três trabalhos recentes foram acrescentados, totalizando seis estudos para análise. O fluxograma abaixo apresenta o processo de seleção dos artigos.

**Fluxograma 1** – Estratégia de busca nas bases de dados.



## Resultados e Discussão

O Quadro 1 caracteriza os estudos e condensa, de forma objetiva, os principais resultados encontrados.

**Quadro 1** – Características dos estudos selecionados.

Autor e ano	Delineamento	Amostra e Cenário	Objetivo	Principais resultados
Galvão-Coelho <i>et al.</i> , 2021.	Meta-Análise	12 estudos atenderam aos critérios de inclusão, dos quais 8 utilizaram Psilocibina, 3 utilizaram LSD e 1 utilizou Ayahuasca. No total, 257 participantes foram envolvidos, sendo 124 voluntários saudáveis e 133 pacientes com transtornos de humor.	Apresentar a primeira revisão meta-analítica avaliando os efeitos clínicos de psicodélicos serotonérgicos clássicos versus placebo para tratamento de alterações do humor.	Psilocibina e Ayahuasca demonstraram efeito clínico significativo na redução dos sintomas depressivos, tanto a curto quanto a médio e longo prazo (principalmente a ayahuasca). Os psicodélicos foram bem tolerados, sendo episódios leves de ansiedade o efeito colateral mais comum.
Schmid <i>et al.</i> , 2021.	Estudo de Coorte Prospectivo	67 indivíduos saudáveis com idades entre 25 e 60 anos participaram nos estudos com LSD e 164 indivíduos saudáveis com idades entre 18 e 45 anos participaram nos estudos com MDMA. 11 pacientes com idade entre 39 e 64 anos e portadores de Ansiedade associada a doenças com risco de vida/terminais foram incluídos.	Descrever as características do paciente e os efeitos subjetivos agudos do LSD e do MDMA em pacientes incluídos na terapia de grupo de uso compassivo.	O estudo demonstrou que a psicoterapia com MDMA é mais promissora no Transtorno de Estresse Pós-Traumático, enquanto os alucinógenos serotonérgicos são mais promissores nos transtornos de humor.
Fuentes <i>et al.</i> , 2020.	Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados	Dos 11 ensaios clínicos analisados, 3 foram realizados no Canadá, 7 nos Estados Unidos e 1 na Suíça. O LSD foi administrado em doses que variam de 20 a 800mcg para 567 pacientes, principalmente pela via oral.	Identificar ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliam o uso potencial do LSD na Psiquiatria e identificar as variáveis controladas pelos pesquisadores que influenciam no resultado terapêutico.	Para o abuso de álcool, o LSD demonstrou melhora quanto à abstinência, padrão comportamental, qualidade de vida e taxa de empregabilidade. Para Ansiedade, Depressão e Doenças Psicossomáticas, o uso de LSD demonstrou melhora da qualidade de vida a longo prazo (12 meses) e da sintomatologia. Ademais, o uso de LSD foi associado a melhoras na dependência de Heroína e na Ansiedade associada a doenças terminais.
Larsen, 2021.	Estudo Retrospectivo	151 pacientes psiquiátricos foram tratados com LSD na Dinamarca, sendo acompanhados de 1959 a 1973.	Explorar se possíveis mudanças de personalidade duradouras foram observadas nos pacientes tratados com LSD.	A hipótese não foi ratificada, haja vista que não se observou correlação entre a mudança de personalidade permanente e o tratamento com LSD. Contudo, melhora parcial do quadro foi relatada por 132 pacientes nos primeiros 5 anos após o tratamento.
Krebs e Johansen, 2012.	Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados	536 adultos, sendo 534 homens e 2 mulheres, cujo diagnóstico norteador é Alcoolismo. Destes, 325 participantes (61%) foram aleatoriamente designados para receber LSD em dose completa e 211 (39%) foram designados ao grupo controle.	Realizar uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia clínica do LSD no tratamento do alcoolismo.	Os estudos demonstraram que o LSD foi eficaz no tratamento de curto, médio e longo prazo do Alcoolismo. Algumas reações adversas ocorreram, incluindo estados de agitação e convulsões.
Kometer <i>et al.</i> , 2012.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo	17 indivíduos saudáveis (11 do sexo masculino e 6 do sexo feminino); com idade média 26 anos. Indivíduos com transtornos psiquiátricos prévios foram excluídos do estudo.	Avaliar a capacidade de alteração do estado emocional pelo uso de psilocibina.	Psilocibina melhorou os estados de humor positivos (houve aumento do afeto positivo), provavelmente mediante sub-receptores de 5-HT. Sugere-se que a Psilocibina apresenta potencial de mudar agudamente vieses emocionais na depressão.



## Efeitos Terapêuticos

Observou-se que a Psilocibina e a Ayahuasca demonstraram efeito clínico significativo quanto à redução dos sintomas depressivos. A curto prazo, a avaliação após três horas e, posteriormente, um dia após a ingestão dos psicodélicos, revelou efeito clínico moderado na diminuição aguda das características depressivas. Entre sete e 15 dias, a sintomatologia avaliada apresentou grande melhora, sobretudo nos pacientes cujo tratamento se baseou na Ayahuasca. A longo prazo, tanto a Psilocibina quanto a Ayahuasca demonstraram efeitos clínicos altamente significativos, com melhora dos sintomas. Não foram encontrados ensaios clínicos envolvendo a avaliação aguda dos efeitos do LSD nos sintomas depressivos. Em suma, dentre os psicodélicos analisados, a Ayahuasca apresentou melhor desempenho no tratamento dos transtornos de humor, seguida da Psilocibina e do LSD (GALVÃO-COELHO *et al.*, 2021).

Notou-se que o LSD induziu alterações pronunciadas da consciência desperta e produziu uma experiência do tipo mística, com aumentos consideráveis em todos os parâmetros dos instrumentos 5 Dimensões de Estados Alterados de Consciência (5D-ASC) e Questionário de Experiência Mística (MEQ). Por sua vez, o MDMA produziu aumentos significativos na 5D-ASC (exceto em alterações auditivas) e na MEQ (exceto no item de unidade interna). O enfoque do estudo foi, a priori, avaliar os efeitos terapêuticos dessas substâncias no transtorno de estresse pós-traumático e na depressão maior. Contudo, ao final, englobou pacientes com outros transtornos, tais como transtornos de personalidade, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno dissociativo e cefaleia em salvas. O estudo evidenciou, portanto, que a psicoterapia associada ao MDMA é mais promissora no tratamento de Transtorno de Estresse Pós-Traumático, enquanto os alucinógenos serotoninérgicos são mais promissores nos transtornos de humor (SCHMID *et al.*, 2020).

A maioria dos ensaios clínicos analisados demonstrou melhora quanto à abstinência, tanto de curto quanto de longo prazo, nos pacientes alcólatras. O padrão comportamental, a qualidade de vida e a taxa de empregabilidade foram avaliados por escalas validadas e demonstraram superioridade quanto ao grupo placebo e aos tratamentos habituais. A eficácia para Ansiedade, depressão maior e doenças psicossomáticas, incluindo sintomas neuróticos (neurose depressiva, reação obsessiva-compulsiva, reação fóbica, histeria, psicose com sintomas somáticos e neurose sexual), também foi evidenciada por meio de uma melhor qualidade de vida e saúde geral dentre os próximos seis a 12 meses da ingestão de LSD. O grupo que fez uso de LSD apresentou melhora da sintomatologia física e psicológica, com melhora na autopercepção quando comparado ao grupo placebo e ao grupo com tratamento habitual (FUENTES *et al.*, 2020). Além disso, o estudo também demonstrou melhora



Souza PHM, Souza GP.

em pacientes dependentes de Heroína e nos traços de Ansiedade de pacientes com doenças debilitantes e/ou terminais (doenças inflamatórias crônicas, doenças motoras crônicas e câncer), com diminuição dos traços ansiosos em dois meses após a ingesta de LSD e, no mínimo, até 12 meses após a terapêutica (FUENTES *et al.*, 2020).

Com base em questionários respondidos pelos pacientes, um estudo de 1974 tentou demonstrar se existiam alterações permanentes na personalidade de indivíduos com diagnósticos psiquiátricos após a ingesta fracionada de LSD. Nesse sentido, 129 dos 132 primeiros pacientes tratados até 1964 relataram melhora dos sintomas ou inalteração do quadro clínico. Alguns indivíduos (54 pacientes, que representam 36% do grupo amostral) cursaram com melhora nos diagnósticos de neurose anancástica, neurose de ansiedade, neurose de personalidade, neurose depressiva, neurose sexual, depressão e esquizofrenia. Mudança de personalidade foi registrada mediante autopercepções e percepções de terceiros – médicos e parentes – para 38 pacientes, com aumento da desinibição e/ou das alterações de humor. Contudo, apesar deste registro, não foi possível estabelecer uma relação de causalidade entre o tratamento com LSD e mudanças longínquas de personalidade, haja vista que apenas dois a quatro casos podem ser considerados duradouros (LARSEN, 2021).

Análises de dados evidenciaram que a administração de uma única dose de LSD já apresenta efeito benéfico e significativo no uso indevido de álcool. Nesse sentido, três ensaios demonstraram resposta ao tratamento a curto prazo (dois à três meses), cinco ensaios denotaram resposta ao tratamento em médio prazo (seis meses) e quatro ensaios explicitaram resposta ao tratamento a longo prazo (12 meses), sendo todos estes ensaios considerados com baixo risco de vieses. Em função disso, apesar de algumas reações adversas inframencionadas, os autores inferem o grande potencial terapêutico do LSD em pacientes alcóolatas e reforçam a promissoriedade deste psicodélico (KREBS; JOHANSEN, 2012).

Em uma pesquisa de 2012, em semelhança à publicação de Schmid *et al.*, (2021), também foi utilizada a escala 5D-ASC para autoavaliação e avaliação dos estímulos externos no ambiente, que evidenciou que a Psilocibina melhorou predominantemente os estados de humor positivos, por meio do aumento acentuado do afeto positivo. Essa conjuntura sugere que há uma ativação específica de sub-receptores de 5-HT e que, portanto, a Psicilocibina apresenta potencial terapêutico para o Transtorno Depressivo Maior (KOMETER *et al.*, 2012).

### **Tolerabilidade e Efeitos Adversos**



Souza PHM, Souza GP.

No que concerne à segurança e à tolerabilidade, observaram que os psicodélicos serotonérgicos apresentaram poucos efeitos colaterais, variando de episódios leves de ansiedade à lacrimação/choro, náuseas, vômitos, cefaleia e leves efeitos simpaticomiméticos, com elevação dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca, além de midríase (GALVÃO-COELHO *et al.*, 2021). Em contrapartida, dois casos de efeitos adversos graves foram relatados, sendo descrita uma crise tônico-clônica (sem complicações subsequentes) em um paciente com histórico de crises convulsivas em estado de abstinência, e um episódio de psicose prolongada em um paciente de 21 anos com história prévia de episódios psicóticos recorrentes (FUENTES *et al.*, 2020). Além disso, outras reações adversas foram observadas: dois paciente “agiram de forma bizarra”, um ficou agitado, e outro teve convulsão de grande mal durante o período de agitação (com histórico de crises de abstinências) e dois tiveram reações adversas não especificadas (KREBS; JOHANSEN, 2012).

Nos artigos selecionados, observou-se que as mudanças subjetivas e objetivas experimentadas individualmente com o LSD são um empecilho quanto à veracidade das informações obtidas e na definição de um padrão responsivo ao psicodélico, o que torna a realização de ensaios duplo-cegos praticamente impossível. Concomitantemente, o estabelecimento de um grupo controle com placebo adequado torna-se difícil, uma vez que há ausência de tais alterações no grupo controle.

Ademais, expõe-se que efeitos agudos e crônicos dos psicodélicos foram determinados apenas em um número relativamente pequeno de pacientes, o que inviabiliza a generalização das repercussões terapêuticas, sejam elas positivas ou negativas. Além disso, as expectativas de pesquisadores e pacientes podem ter influenciado os efeitos psicológicos das drogas, haja vista que em muitos estudos os indivíduos estavam cientes de quais drogas receberiam, bem como suas respectivas posologias. As expectativas dos psicólogos e psiquiatras durante as interações com os pacientes em uso compassivo de LSD e de MDMA podem representar um falseador positivo dos reais resultados (SCHMID *et al.*, 2020).

Outra preocupação importante é a heterogeneidade dos estudos. Embora muitos trabalhos tenham encontrado resultados semelhantes em uma mesma patologia ou condição psiquiátrica, as metodologias se destoam, inclusive quanto ao grupo amostral (gênero, idade, naturalidade) e às medidas terapêuticas (substâncias e posologias), o que inviabiliza a definição de protocolos funcionais. Em adição, a maioria dos ensaios clínicos foi realizada nas décadas de 60 e 70. Nesse sentido, os protocolos padrões para doenças psiquiátricas na época se diferem dos protocolos padrões atuais, situação que impede a comparação da real eficácia dos psicodélicos frente às terapêuticas contemporâneas.

Por fim, sabe-se que a administração de dose única de um medicamento não assegura eficácia de longa duração. Sendo assim, a maioria dos ensaios – que administraram apenas uma dose de psicodélicos – são limitados, uma vez que não possibilitam um acompanhamento longitudinal do paciente. Sob uma perspectiva burocrática e um contexto sociocultural, ressalta-se que pesquisas com essas substâncias são submetidas a rigorosos comitês éticos e sofrem grandes restrições do ponto de vista legal, o que resulta em um processo de investigação moroso. A estigmatização das substâncias em função de suas atribuições recreativas e, frequentemente, negativas, também contribui para que os estudos com psicodélicos se tornem menos imponentes.

## Conclusão

Os estudos com psicodélicos apresentam limitações significativas e carecem de informações padronizadas, o que impossibilita o estabelecimento de protocolos funcionais para os transtornos psiquiátricos. Dessa forma, novas pesquisas que respeitem os padrões ético-legais contemporâneos são necessárias para elucidar o potencial terapêutico dessas substâncias.

## Contribuições dos autores

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e se declararam responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

## Referências

VOLLENWEIDER, Franz X.; KOMETER, Michael. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 11, n. 9, p. 642-651, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn2884>

NICHOLS, David E. Psychedelics. **Pharmacological Reviews**, v. 68, n. 2, p. 264-355, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>

MERTENS, Lea J.; PRELLER, Katrin H. Classical Psychedelics as Therapeutics in Psychiatry – Current Clinical Evidence and Potential Therapeutic Mechanisms in Substance Use and Mood Disorders. **Pharmacopsychiatry**, v. 54, n. 4, p. 176-190, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/a-1341-1907>.

OEHEN, Peter *et al.* A randomized, controlled pilot study of MDMA ( $\pm$ 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-



Souza PHM, Souza GP.

Traumatic Stress Disorder (PTSD). **Journal of Psychopharmacology**, v. 27, n. 1, p. 40-52, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881112464827>

GASSER, Peter *et al.* Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 202, n. 7, p. 513-520, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/NMD.000000000000113>

BOGENSCHUTZ, Michael P. *et al.* Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 289-299, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>

DAKWAR, E. *et al.* A sub-set of psychoactive effects may be critical to the behavioral impact of ketamine on cocaine use disorder: Results from a randomized, controlled laboratory study. **Neuropharmacology**, v. 142, p. 270-276, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.005>

PALHANO-FONTES, Fernanda *et al.* Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 49, ed. 4, p. 655-663, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>

GALVÃO-COELHO, Nicole L. *et al.* Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. **Journal of Psychopharmacology**, v. 238, p. 341-354, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05719-1>

SCHMID, Yasmin *et al.* Acute subjective effects in LSD- and MDMA-assisted psychotherapy. **Journal of Psychopharmacology**, v. 35, n. 4, p. 362-374, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881120959604>

FUENTES, Juan José *et al.* Therapeutic use of LSD in psychiatry: A systematic review of randomized-controlled clinical trials. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, p. 943, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00943>

LARSEN, Jens Knud. Early LSD treatment in Denmark from 1960 to 1974: An analysis of possible and long-lasting changes in the adult personality following psychedelic treatment. A historical retrospective cohort study. **Medicine (Baltimore)**, v. 100, n. 23, p. e26300, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026300>

KREBS, Teri S.; JOHANSEN, Pål-Ørjan. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Psychopharmacology**, v. 26, n. 7, p. 994-1002, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881112439253>

KOMETER, Michael *et al.* Psilocybin Biases Facial Recognition, Goal-Directed Behavior, and Mood State Toward Positive Relative to Negative Emotions Through Different Serotonergic Subreceptors. **Biological Psychiatry**, v. 72, n. 11, p. 898-906, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.005>