

EFEITOS DA MICRODOSAGEM DE LSD E PSILOCIBINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Nicole Lopes Reichert,¹ Edna Sayuri Suyenaga,² Letícia Lenz Sfair³
Ângela Malysz Sgaravatti⁴

RESUMO

O consumo de pequenas doses de substâncias psicodélicas sem causar alterações sensoriais e visuais é conhecido como microdosagem. Esta tem se popularizado nos últimos tempos por ser uma opção de tratamento alternativo aos transtornos psiquiátricos, a citar a depressão e ansiedade, além de possibilitar uma melhora na cognição. Dentre os psicodélicos, LSD e psilocibina são as substâncias mais utilizadas na microdosagem e possuem semelhança estrutural com o neurotransmissor serotonina, atuando como agonistas nos receptores serotoninérgicos. Portanto, o objetivo do presente trabalho é realizar um estudo de revisão quantitativo para verificar o uso da microdosagem de LSD e psilocibina através de pesquisas nas bases de dados SciELO, PubMed e Periódicos CAPES. Alguns dos efeitos relatados pelos indivíduos ao utilizarem a microdosagem são diminuição de sintomas da depressão e ansiedade, melhora no desempenho cognitivo, produtividade e foco, além de facilitar a criatividade. Resultados preliminares já evidenciaram a provável eficácia da microdosagem como tratamento terapêutico, porém estudos clínicos futuros, principalmente, com o emprego de placebo, precisam ser realizados para analisar possíveis efeitos adversos, diferenças entre as substâncias, cronograma e outras condições de exposição aos psicodélicos.

Palavras-chave: Microdosagem; Psicodélicos; LSD; Psilocibina; Transtornos psiquiátricos.

LITERATURE REVIEW: THE EFFECTS OF LSD AND PSILOCYBIN MICRODOSING

ABSTRACT

The consumption of small doses of psychedelic substances without causing sensory and visual changes is known as microdosing, which has become popular in recent years as an alternative treatment for psychiatric disorders and for providing beneficial cognitive effects. Among psychedelics, LSD and psilocybin are the most used substances in microdosing and have structural similarity with the neurotransmitter serotonin, acting as agonists in serotonin receptors. Therefore, the objective of the present study is to carry out a quantitative review to verify the use of LSD and psilocybin microdosing through studies found in SciELO, PubMed and CAPES Journals databases. Some of the effects reported by individuals when using microdosing include the reduction of depression and anxiety symptoms, improvement in cognitive performance, productivity and focus, in addition to facilitating creativity. Preliminary results have already shown the possible efficacy of microdosing as a therapeutic treatment but future clinical studies, mainly with the use of placebo, needs to be carried out to

¹ Acadêmica de graduação do curso de Farmácia da Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brasil. E-mail: nicolelopes@hotmail.com

² PhD, docente do curso de Graduação em Farmácia e Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brasil. E-mail: esuyenaga@unisinos.br

³ PhD, docente do curso de Graduação em Farmácia da Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brasil. E-mail: lsfair@unisinos.br

⁴ PhD, docente do curso de Graduação em Farmácia e Biomedicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brasil. E-mail: asgaravatti@unisinos.br

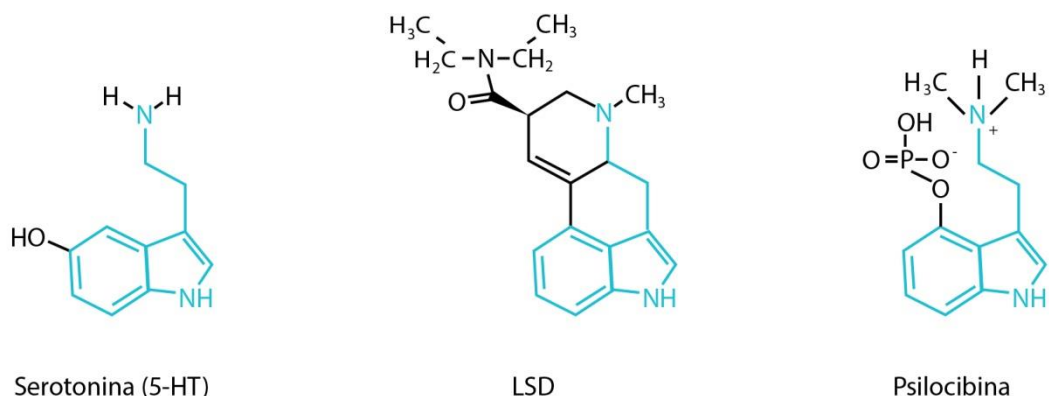
analyze possible adverse effects, differences between substances, schedule and other conditions of exposure to psychedelics.

Keywords: Microdosing; Psychedelics; LSD; Psilocybin; Psychiatric disorders.

INTRODUÇÃO

Os psicodélicos, também conhecidos como alucinógenos, possuem uma capacidade única de causar alterações na consciência (1). De acordo com a semelhança estrutural aos neurotransmissores serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA), os psicodélicos são divididos em indolalquilaminas e fenilalquilaminas, respectivamente. Dietilamida do ácido lisérgico (LSD), psilocibina e dimetiltryptamina (DMT) apresentam um núcleo indoletilamina semelhante à 5-HT (Figura 1), enquanto a mescalina possui um núcleo feniletilamina análogo à NA (2).

Figura 1- Estrutura molecular da serotonina, dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e psilocibina



Fonte: Imagem elaborada pela autora.

Tais compostos começaram a ser pesquisados por volta de 1950 após serem descobertos por Albert Hofmann, mas os estudos foram aprofundados somente em meados da década seguinte (3). Posteriormente, o uso recreativo dos psicodélicos surgiu, estando presente até os dias atuais. As doses recreativas causam mudanças da percepção visual e/ou auditiva, além de alterações sensoriais como, por exemplo, ilusões e alucinações (2). As alucinações podem trazer satisfação (boa viagem) ou deixar os usuários em pânico (má viagem/“bad trip”). A “bad trip” é uma terminologia utilizada para designar um efeito adverso (sentimento de perda de controle, desespero, tendência suicida) e prejudicial produzido por essas substâncias psicoativas, principalmente LSD. Esse efeito pode ocorrer em qualquer

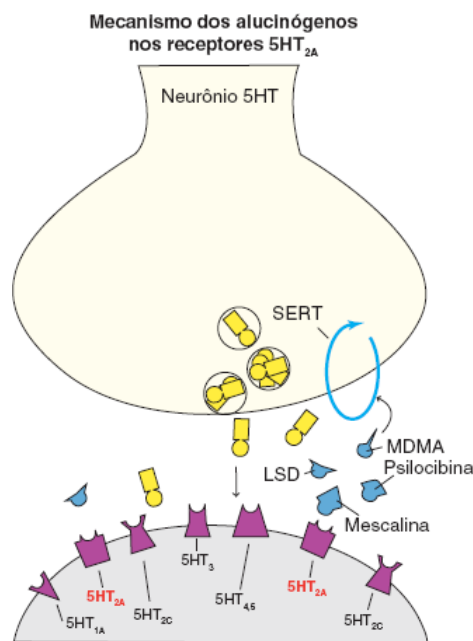
indivíduo que faça uso ou abuso das mesmas, sendo que a qualidade e a intensidade dependem de fatores como, por exemplo, o tipo e quantidade da substância consumida, as expectativas do usuário, as circunstâncias e contexto do ambiente em que ocorre o consumo (4).

Embora os psicodélicos continuem a ser utilizados para diversos fins, o consumo de substâncias psicodélicas em doses subalucinógenas (microdosagem), ou seja, doses que não são capazes de causar alucinações ou distorções perceptivas, vem se popularizando no tratamento de transtornos psiquiátricos e para melhorar as funções cognitivas.

Mesmo que a utilização da microdosagem não seja ainda oficialmente reconhecida como um tratamento terapêutico, é possível encontrar o cronograma da prática em plataformas *online*, obtê-lo através de indicação de conhecidos ou até mesmo ser definido pelo próprio indivíduo. As microdoses consistem em consumir, por via oral, cerca de um décimo a um vigésimo da dose regular/recreativa (5) em um cronograma determinado e intermitente (6). Entretanto, devido à escassez de estudos até o momento, o uso da microdosagem com finalidade terapêutica ainda não possui a posologia ajustada. Como alguns relatos mostram que a microdosagem tem ação durante dois dias (7), a grande parte dos cronogramas baseia-se em um ciclo: microdosar um dia e interromper o uso da substância nos dois dias seguintes. Normalmente, os ciclos se repetem por um mês ou mais. Dentre as diversas substâncias que podem ser consumidas, destacam-se LSD e psilocibina.

A LSD, popularmente chamada de “doce” ou “ácido”, é uma substância semissintética que teve seus efeitos psicoativos descobertos por Albert Hofmann em 1943, tendo seus estudos iniciados, aproximadamente, sete anos após. Inicialmente, foi explorada para tratar distúrbios psicológicos, alcoolismo e neurose (8). Na atualidade, é muito utilizada de forma recreativa em doses que variam de 50 a 150 µg (9), causando os típicos efeitos dos psicodélicos como, por exemplo, alucinações e alterações nas percepções. Todavia, pequenas doses da substância (7 a 10 µg) podem propiciar efeitos como leve euforia e ação antidepressiva. Como citado anteriormente, a LSD faz parte de uma classe de alucinógenos que se caracteriza por se assemelhar ao neurotransmissor serotonina, atuando como agonista dos receptores 5-HT_{2A} (2) (Figura 2). Contudo, os efeitos da substância no funcionamento do cérebro são complexos e ainda não, totalmente, compreendidos (8).

Figura 2 - Mecanismo de substâncias psicodélicas como LSD, psilocibina e MDMA nos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}



Fonte: STAHL, 2017 (2).

A psilocibina é um dos princípios ativos encontrados em cogumelos do gênero *Psilocybe* e foi isolada por Albert Hofmann. Para o uso recreativo, 4 a 8 g da substância são consumidas para que a ação alucinógena seja produzida, sendo que a intensidade é dose-dependente (10). Isto é, a utilização de, aproximadamente, 4 g resulta em efeitos leves como relaxamento e algumas sensações corporais, enquanto as doses mais elevadas causam mudanças na percepção. Na microdosagem, doses que variam de 0,1 a 0,4 g são usadas.

Apesar de ser uma área pouco pesquisada atualmente, a microdosagem vem crescendo e sendo alvo de interesse. Até o momento, a literatura científica é composta por diversas pesquisas feitas com indivíduos dispostos a experimentar os possíveis efeitos dessa prática. A motivação para aderir à microdosagem varia desde desenvolvimento pessoal (11); melhora da saúde mental, bem-estar psicológico e humor (12); aumento do desempenho cognitivo (5, 12, 13); redução dos sintomas de ansiedade e depressão (5, 11-13) até o tratamento do transtorno de estresse pós-traumático e déficit de atenção e hiperatividade (12, 13).

Os trabalhos existentes sobre a microdosagem ainda são considerados imperativos, pois apenas dois estudos científicos controlados e com o emprego de placebo foram desenvolvidos (6, 14). Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar informações e resultados disponíveis na literatura científica sobre os efeitos da microdosagem dos psicodélicos LSD e psilocibina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de revisão da literatura quantitativo através da pesquisa de artigos nas bases de dados SciELO, PubMed e Periódicos CAPES. Os descritores empregados foram “*microdosing*”, “*microdose*”, “*psychedelics*”, “*hallucinogens*”, “*LSD*” e “*psilocybin*”, sendo esses termos combinados com os operadores booleanos “AND” ou “OR”, para pesquisar resumos ou títulos de artigos.

A fim de encontrar o máximo de materiais científicos que pudessem elucidar os efeitos da microdosagem de psicodélicos, usou-se os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos que realizaram estudos clínicos e/ou questionários com indivíduos praticantes da microdosagem e que utilizaram, principalmente, as substâncias LSD e psilocibina; (2) estudos com o uso da microdosagem para ansiedade, depressão e/ou melhora de efeitos cognitivos e (3) artigos publicados nos últimos seis anos (entre 2015 a 2021). Por se tratar de um assunto recente, não foram encontrados artigos publicados em período anterior ao determinado.

Os estudos que não usavam LSD ou psilocibina; utilizaram uma dose recreativa ao invés da microdose; não apresentavam resultados significativos e concretos e/ou eram repetidos nas bases de dados foram excluídos dessa revisão. A pesquisa resultou em 42 artigos, que, após leitura e análise, totalizou em 13 relevantes.

RESULTADOS

Efeitos da microdosagem de LSD e psilocibina sobre as funções cognitivas, depressão e ansiedade, alcoolismo e efeitos colaterais foram encontrados nas bases de dados pesquisadas.

A área da microdosagem de psicodélicos ainda é pouco explorada, por isso possui poucos ensaios randomizados, duplo-cego e controlado com emprego de placebo, sendo um deles publicado em 2018. Relacionado às funções cognitivas, o estudo analisou a percepção do tempo em pacientes que receberam placebo ou dosagens de 5, 10 ou 20 µg de LSD através da avaliação de uma tarefa reprodutiva temporal - estimativa e memorização da duração percebida de um círculo azul. Concluiu-se que a microdosagem de LSD induz uma super-reprodução em alguns segundos, mas que esse efeito não pode ser atribuído a uma alteração no estado de consciência. Além disso, foi constatado que doses abaixo de 20 µg não apresentaram efeitos negativos nos participantes (14).

Ainda em 2018, um estudo observacional que não mencionou a microdose utilizada pelos indivíduos, identificou através de questionários que existe uma grande relação entre a

psicoterapia psicodélica e o aumento da criatividade, sabedoria e de possuir uma mente mais aberta entre não usuários e usuários da microdosagem. Ademais, obteve-se resultados associados à saúde mental, em que os usuários relataram diminuição nas atitudes e emoções negativas quando comparados aos não usuários. Dentre os usuários, mais da metade utilizou LSD, seguido de uma porcentagem de psilocibina e uma pequena porção fez uso de outra substância não especificada (15).

O aumento da criatividade é um efeito recorrente reportado por pessoas que já fizeram uso da microdosagem de psicodélicos. Prochazkova e colaboradores (2018) mostraram uma melhora do desempenho criativo de adultos saudáveis após a ingestão de microdoses de trufas psicodélicas com 1595 µg/g de psilocibina. O mesmo ocorreu durante um evento em que os participantes eram designados a realizar tarefas experimentais antes e após ingerir as trufas, que possuíam em sua composição quantidades baixas de psilocibina e outros compostos psicodélicos. Como resultado no desempenho das tarefas que envolviam criatividade, os participantes obtiveram um aumento na geração de pensamentos divergentes e uma maior capacidade de “pensar fora da caixa” para a solução de problemas (16).

Em relação aos efeitos da microdosagem para saúde mental, um estudo sistemático e observacional foi capaz de constatar duas situações, através de um questionário, com indivíduos que consumiram 13,5 µg de LSD ou 0,3 g de psilocibina. A primeira, que a microdosagem levou a um aumento imediato de algumas variáveis psicológicas em 98 participantes que forneceram avaliações diárias do funcionamento psicológico durante o período de seis semanas. Porém, as evidências sobre os efeitos residuais nos dias seguintes foram limitadas. A longo prazo, os dados indicaram que a microdosagem induz não somente o aumento da saúde mental e neuroticismo (traço de temperamento que se refere a baixa tolerância à frustração e instabilidade) (17, 18), mas também reduz a divagação da mente. A segunda situação mostrou que grande parte das pessoas interessadas em microdosagem possuem crenças de que ela produz um grande impacto psicológico, fazendo com que ainda não se saiba, claramente, o quanto essas expectativas podem interferir de fato nos resultados da experiência. Entretanto, levando em consideração esses dois pontos, perceptíveis mudanças foram observadas em aspectos como neuroticismo, depressão, divagação mental e estresse. O neuroticismo aumentou, enquanto os demais diminuíram (17).

Embora a melhora do desempenho mental e cognitivo seja uma grande motivação para o uso da microdosagem, evidências sugerem de que o alívio de outros sintomas de transtornos psiquiátricos (ansiedade e depressão) é responsável por instigar ainda mais as pessoas nessa

prática. Johnstad (2018) aplicou um questionário em usuários da microdosagem e observou que a psilocibina contribuiu para o alívio rápido e duradouro da depressão e ansiedade social quando comparada a outras opções farmacológicas como, por exemplo, os inibidores da recaptação de serotonina (19). Além disso, nesse mesmo estudo, foi reportado efeitos terapêuticos para o tratamento da dor e condições como transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de estresse pós-traumático, narcolepsia e enxaqueca. No questionário, os indivíduos relataram utilizar doses de LSD entre 10 a 25 µg ou psilocibina entre 0,1 a 0,3 g.

Nesse mesmo contexto, trabalhos têm indicado que a microdosagem pode ter um papel na depressão ao induzir uma forma de flexibilidade cognitiva, levando à diminuição da ruminação mental (autorreflexão e perseverança de pensamentos autocentrados e repetitivos (20)). Embora ainda haja a necessidade de mais estudos, tem-se observado resultados positivos sutis em processos cognitivos e afetivos que costumam estar desequilibrados em pacientes depressivos. Ademais, diversas publicações têm mostrado que as microdoses (LSD: 10-25 µg; psilocibina: 0,1-0,3 g) estão sendo bem toleradas e com, basicamente, nenhum efeito nos parâmetros fisiológicos (21).

Considerando que uma menor conectividade em determinadas regiões do circuito límbico tem um papel importante na fisiopatologia da depressão por interromper o processo emocional, o estudo de Bershad e colaboradores (2020) utilizou uma única dose de 13 µg de LSD e placebo para examinar a conectividade funcional da amígdala no estado de repouso e o fluxo sanguíneo em adultos saudáveis. Para essa análise, os indivíduos foram submetidos à ressonância magnética após receberem a substância psicodélica ou o placebo, de forma aleatória, duplo-cega e responderam um questionário. Mesmo que os efeitos da microdose no humor tenham sido pequenos e variáveis, os resultados positivos puderam ser associados ao aumento da conectividade entre a amígdala e o giro médio frontal (22).

Ainda a fim de analisar possíveis benefícios da microdosagem para o tratamento da depressão, Higgins e colaboradores (2021) estudaram a utilização de doses entre 0,05 a 0,1 mg/kg de psilocibina e 0,3 a 3 mg/kg de cetamina em ratos através de dois comportamentos relevantes para essa doença: (1) atenção e controle de resposta e (2) motivação. Tais pesquisadores observaram efeitos positivos nos endofenótipos relacionados à falta de motivação e anedonia (incapacidade de sentir prazer), que são sintomas, comumente, presentes nos casos de depressão maior (23).

Para transtornos mentais e fisiológicos, Hutten e colaboradores (2019) investigaram a autoavaliação da eficácia da microdosagem de psicodélicos em comparação ao tratamento

convencional e às doses regulares de psicodélicos por meio de um questionário *online* (24). A substância mais usada pelos participantes foi a psilocibina, seguida da LSD. Entretanto, as doses utilizadas não foram mencionadas. A autoavaliação da eficácia da microdosagem foi, significativamente, maior em comparação aos tratamentos convencionais para os diagnósticos mentais e fisiológicos, mas menor quando comparada às doses regulares de psicodélicos para transtornos mentais (ansiedade e depressão).

Outro possível benefício da microdosagem está relacionado ao tratamento de pessoas dependentes em álcool etílico e nicotina (11). Dados preliminares mostraram resultados satisfatórios ao se utilizar doses entre 0,2 a 0,4 mg/kg de psilocibina para tratar a dependência, principalmente, pelo fato de se tratar de uma substância com baixa toxicidade e pequeno risco de dependência (25). Em contrapartida, os psicodélicos LSD e psilocibina não tiveram ação duradoura nos efeitos de privação do etanol em modelos animais tanto na microdose como em doses altas (0,08 ou 0,32 mg/kg de LSD 0,1 mg/kg de psilocibina), mas a microdosagem produziu um efeito contra recaídas de curta duração (26).

Apesar de a microdosagem com psicodélicos já ter demonstrado resultados promissores para um possível uso terapêutico, alguns estudos empíricos foram capazes de reconhecer que essa prática pode causar consequências negativas. Alguns usuários sentiram os efeitos característicos dos alucinógenos em doses regulares (euforia, sensação leve de “viagem” e pupilas dilatadas) nos dias em que a microdosagem foi feita. Ainda, mesmo que vários trabalhos demonstrem uma diminuição da ansiedade com o uso da microdosagem, algumas pessoas relatam exatamente o contrário. Problemas para dormir, leve hiperatividade e dores de cabeças foram os sintomas físicos mais frequentes dentre os adeptos da microdosagem. Todavia, no estudo feito com o consumo de doses entre 0,1 a 0,5 g de psilocibina e 13 µg de LSD em que houve esses relatos, poucos participantes experienciaram esses sintomas, sendo que os mesmos não ocorriam regularmente (11).

Embora os efeitos negativos sejam menos comuns de serem observados, os usuários informaram que só acontecem quando estão sob a influência da substância. A presença de algum efeito negativo físico ou psicológico foi constatada em 20% dos participantes de uma pesquisa *online* que microdosaram com 10 µg de LSD ou 0,5g de psilocibina e a interrupção do tratamento foi motivada quando ambos os efeitos ocorriam. Entretanto, indivíduos que experimentaram somente um desses efeitos negativos não consideraram como motivo para interromper a prática (5).

A Tabela 1 traz um resumo dos resultados encontrados sobre a utilização de psicodélicos na microdosagem.

Tabela 1- Síntese dos resultados obtidos através do estudo de revisão quantitativo

EFEITOS	ESTUDO/AUTOR	SUBSTÂNCIA / DOSE	MÉTODO APLICADO	PRINCIPAIS RESULTADOS
ANSIEDADE/ DEPRESSÃO	Polito <i>et al.</i> (2019)	LSD/13,5 µg Psilocibina/0,3 g	Questionário	↓: depressão, estresse e divagação da mente. ↑: neuroticismo e foco.
	Johnstad (2018)	LSD/10 a 25 µg Psilocibina/0,1 a 0,3 g	Questionário	Alívio rápido e duradouro da depressão e ansiedade quando comparado aos ISRS; redução de ideias suicidas; efeitos terapêuticos no TOC, enxaquecas, narcolepsia e TSPT.
	Kuypers (2020)	LSD/10 a 20 µg Psilocibina/<1 a 3 mg	Revisão da literatura	Indução da flexibilidade cognitiva, levando a diminuição da ruminação mental; resultados positivos em processos cognitivos e afetivos.
	Bershad <i>et al.</i> (2020)	LSD/13 µg – única dose Placebo	Estudo clínico com emprego de placebo	↑: conectividade cerebral entre a amígdala e giro médio frontal, resultando em melhora do humor.
	Higgins <i>et al.</i> (2021)	Psilocibina/0,05-0,1 mg/kg Cetamina/0,3-3 mg/kg	Experimento <i>in vivo</i> (ratos)	Efeitos positivos nos sintomas de anedonia e falta de motivação.
	Hutten <i>et al.</i> (2019)	Psilocibina/NM LSD/NM	Questionário <i>online</i>	Autoavaliação: eficácia maior do que tratamentos convencionais para transtornos mentais e psicológicos, mas menor quando comparada à dose regular de psicodélicos.
FUNÇÕES COGNITIVAS	Yanakieva <i>et al.</i> (2018)	LSD/5,10 e 20 µg	Estudo clínico randomizado, duplo-cego controlado com placebo	Super-reprodução de alguns segundos sem alteração de consciência e efeitos negativos.
	Anderson <i>et al.</i> (2018)	LSD/NM Psilocibina/NM Outras	Questionário <i>online</i>	↑: criatividade. ↓: emoções negativas.
	Prochazkova (2018)	Psilocibina/1595 µg/g Psilocina/85 µg/g	Estudo clínico	↑: pensamentos divergentes e capacidade de “pensar fora da caixa”.
ALCOOLISMO	De Veen <i>et al.</i> (2016)	Psilocibina/0,2-0,4 mg/kg	Revisão da literatura	Efeitos positivos na dependência por álcool e nicotina.
	Meinhardt <i>et al.</i> (2020)	LSD/0,08 ou 0,32 mg/kg Psilocibina /0,1 mg/kg	Experimento <i>in vivo</i> (ratos)	Sem ação duradoura na privação do álcool. Efeito de curta duração contra recaídas.

EFEITOS COLATERAIS	Lea <i>et al.</i> (2020a)	Psilocibina/0,1-0,5 g LSD/13 µg	Questionário <i>online</i>	Sensação leve de “viagem” e efeitos característicos de doses regulares; ansiedade; problemas para dormir; leve hiperatividade.
	Hutten <i>et al.</i> (2019)	LSD/10 µg Psilocibina/0,5 g	Questionário <i>online</i>	Indivíduos com somente um efeito colateral não interromperam o uso da microdosagem.

ISRS – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina; LSD – Dietilamida do ácido lisérgico; NM: não mencionada; TOC – transtorno obsessivo-compulsivo; TSPT – Transtorno de estresse pós-traumático. Fonte: Elaborada pela autora.

DISCUSSÃO

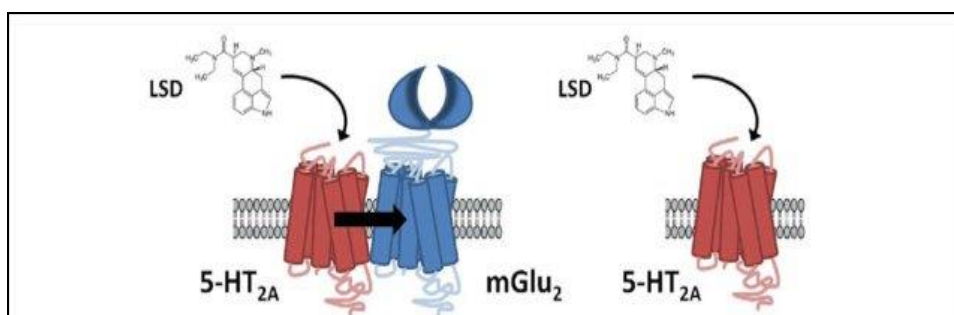
Mesmo sem a comprovação científica por meio de ensaios clínicos, tem-se observado uma crescente adesão a microdosagem com psicodélicos em transtornos psiquiátricos, principalmente, pelos inúmeros *sites* e comunidades *online* direcionados ao uso dessas substâncias (27).

Considerando que os psicodélicos afetam as funções exercidas pela mente humana (28), o conhecimento sobre o modo como agem no cérebro pode auxiliar não só no tratamento de alguns distúrbios psiquiátricos, mas também no melhor entendimento de doenças como a depressão. LSD, psilocibina e outros psicodélicos alteram as funções serotoninérgicas através da estimulação dos receptores de serotonina (5-HT) e, mais especificamente, dos receptores 5-HT_{2A} (29), atuando como agonistas (30). Dessa forma, os receptores 5-HT_{2A} são considerados essenciais para a atividade comportamental dos psicodélicos.

Como já exposto, a natureza da LSD e psilocibina se assemelha à molécula de 5-HT, que possui grande influência em ações neurológicas como percepção sensorial, emoção e funções cognitivas (28). Em 1968, descobertas na Universidade de Yale conseguiram mostrar que a LSD modula a atividade dos neurônios serotoninérgicos no sistema nervoso central (31). Embora a LSD haja, principalmente, nos receptores 5-HT_{2A} causando os efeitos psicoativos, sabe-se que também possui afinidade pelos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A} e 5-HT₆ (32). Ainda, já se tem conhecimento que alguns efeitos comportamentais característicos da LSD estão também associados aos receptores D₂ da dopamina (33). Além disso, os receptores metabotrópicos do glutamato (mGlu_{2/3}) acoplados à proteína G, em especial o mGlu₂, têm sido alvo de atenção por serem coexpressos com os receptores 5-HT_{2A} nos neurônios corticais, formando o heterocomplexo 5-HT_{2A}R-mGlu₂. Conseqüentemente, foi proposto que os agonistas do mGlu₂ modulam as vias de sinalização induzidas pelos alucinógenos agonistas dos receptores 5-HT_{2A}, sugerindo que não somente o receptor 5-HT_{2A} é responsável por determinadas respostas comportamentais desses psicodélicos, mas

sim o heterocomplexo 5-HT_{2A}-mGlu₂ (Figura 3) devido a ativação de algumas proteínas relacionadas a proteína G (34-36).

Figura 3 - Imagem comparativa entre a ação da substância LSD no heterocomplexo 5-HT_{2A}-mGlu₂ e no receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}. Adaptado de: MUGURUZA, 2016; GONZÁLEZ-MAESO, 2011 (35, 36)



Todavia, quando se trata da metabolização desses compostos, enquanto a LSD é intensamente biotransformada pelo fígado em metabólitos inativos (OH-LSD/nor-LSD) (34, 37, 38), a psilocibina é desfosforilada e hidrolisada em psilocina no intestino. Em razão disso, a psilocibina é considerada uma “pró-fármaco”, uma vez que a psilocina é a responsável pelos efeitos no organismo (16, 39).

A utilização de agonistas dos receptores 5-HT_{2A} tem mostrado uma eficácia promissora em estudos clínicos preliminares para o tratamento da ansiedade, depressão, alcoolismo e vício em tabaco (38). Como a intensidade dos efeitos é considerada dose-dependente, as alucinações são raras em doses baixas (40). Ademais, as ações dessas substâncias não dependem somente das propriedades farmacológicas, mas sim de diversos fatores como personalidade do usuário, ambiente físico (34) e expectativa do indivíduo com o tratamento terapêutico (29).

Na maioria dos usuários, os efeitos negativos provocados pela microdosagem de LSD ou psilocibina não são muito frequentes e, quando ocorrem, não são considerados motivo para a interrupção da prática. No entanto, a falta de eficácia (3), medo de dependência, dose não padronizada (4) e, até mesmo, aumento da ansiedade em alguns casos (12, 32) foram levantadas também como razões para suspender a microdosagem. Mesmo assim, como qualquer outro tratamento terapêutico, a microdosagem pode não ser uma terapia adequada para todos os indivíduos (41).

O uso prolongado de alucinógenos não causa o desenvolvimento de uso compulsivo (dependência), mas pode implicar em *flashback*, ansiedade e transtornos de personalidade (42,

43). A LSD não atua no sistema de gratificação cerebral, resultando em não ocorrência de dependência e síndrome de abstinência (44). Entretanto, a tolerância farmacodinâmica aparece rapidamente (10, 44), fazendo com que o consumo diário leve à completa perda de ação em três ou quatro dias. A interrupção do uso, por sua vez, faz com que a tolerância desapareça (10). De modo similar, o risco de dependência à psilocibina é muito baixo e se observa também o desenvolvimento de tolerância (25).

De acordo com a Portaria nº 344/98, LSD e psilocibina são substâncias psicotrópicas de uso proscrito no Brasil (45), o que dificulta a realização de pesquisas científicas. Todavia, ensaios clínicos com psilocibina foram aprovados no decorrer dos últimos anos (46). De fato, a ilegalidade das substâncias psicodélicas é considerada o desafio mais relatado por quem possui o interesse de fazer o uso terapêutico da microdosagem (6, 27). Ainda, por se tratar de um mercado clandestino, questões como pureza, acurácia da dose, custos (27) e dificuldade de obtenção do alucinógeno são fatores que incomodam os usuários (6).

Embora a utilização de substâncias psicodélicas ainda possua uma literatura escassa, avanços já estão sendo concretizados, como é o caso do *spray* nasal de escetamina aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2020. Com o nome comercial de Spravato[®], o cloridrato de escetamina, enantiômero S(+) da cetamina, é indicado para a rápida redução dos sintomas depressivos em pacientes adultos com transtorno depressivo maior com comportamento ou ideação suicida aguda. Os ensaios clínicos realizados já demonstraram que a escetamina foi capaz de reduzir os sintomas da depressão em até 24h após administração nasal da primeira dose, sendo um dos primeiros antidepressivos que começa a atuar em período inferior a quinze dias (47).

A validação do uso da microdosagem de psicodélicos para o uso terapêutico requer, ainda, muitos estudos, em especial, quanto aos estudos de segurança e eficácia. Faz-se necessária a realização de pesquisas clínicas de fase II para, assim, ser possível seguir para as de fase III. Aspectos como, por exemplo, escolha da substância, expectativas com o uso, cronograma de frequência e dose a ser utilizada e suporte psicológico concomitante com a prática são quesitos a serem considerados. Além disso, pesquisas futuras devem ser realizadas não somente com indivíduos saudáveis, mas também é imprescindível que sejam incluídos pacientes que possuam sintomas de depressão e ansiedade. Também é importante ressaltar que o organismo de cada pessoa é diferente e deve ser avaliado individualmente, sendo natural alguns se adaptarem e outros não.

CONCLUSÃO

Apesar do número reduzido de estudos sobre a microdosagem de psicodélicos e da ilicitude das substâncias serem um obstáculo, evidências preliminares já se mostraram promissoras para o uso de LSD e psilocibina como tratamento alternativo para as pessoas que não alcançaram efeitos satisfatórios com a medicação convencional. Entretanto, se faz necessários novos estudos clínicos, principalmente, com o emprego de placebo (fase III) para analisar as condições que podem influenciar os efeitos no organismo de cada indivíduo, assim como segurança e eficácia.

REFERÊNCIAS

- 1 Nichols, D. E. Chemistry and Structure–Activity Relationships of Psychedelics. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, 475, 36:1-43, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401524/>>
- 2 Stahl, S. Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas. 4. Ed. Porto Alegre: Ganabara Koogan, 2017.
- 3 Vollenweider, F. X., Kometer, M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, Set., 11(9), 642–651, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20717121/>>
- 4 Dantas, S., Cabral, B., Moraes, M. Sentidos produzidos a partir de experiências de *bad trip*: drogas, prevenção e redução de danos. **Saúde debate**, 38:(102); Set., 2014. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/sdeb/2014.v38n102/539-550/pt/>>
- 5 Hutten, N. R. P. W., Mason, N. L., Dolder, P. C., Kuypers, K. P. C. Motives and side-effects of microdosing with psychedelics among users. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 22(7): 426–434, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600464/>>
- 6 Cameron, L. P., Nazarian, A., Olson, D. E. Psychedelic Microdosing: Prevalence and Subjective Effects. **Journal of Psychoactive Drugs**, Abr-Jun., 52(2):113-122, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7282936/>>
- 7 Fadiman, J., Korb, S. Might Microdosing Psychedelics Be Safe and Beneficial? An Initial Exploration. **Journal of Psychoactive Drugs**, Abr-Jun., 51(2):118-122, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925850/>>
- 8 Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T. et al. Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, Jul., 202(7), 513–520, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086777/>>

- 9 Hupli, A., Berning, M., Zhuparris, A., Fadiman, J. Descriptive assemblage of psychedelic microdosing: Netnographic study of Youtube™ videos and on-going research projects. **Performance Enhancement & Health**, Jun., v. 6, 129-138, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211266918300136>>
- 10 Figlie, N. B., Bordin, S., Laranjeira, R. Aconselhamento em Dependência Química. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- 11 Lea, T., Amada, N., Jungaberle, H., Schecke, H., Klein, M. Microdosing psychedelics: Motivations, subjective effects and harm reduction. **International Journal of Drug Policy**, Jan., 75, 102600, 2020a. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095539591930307X?via%3Dihub>>
- 12 Lea, T., Amada, N., Jungaberle, H., Schecke, H., Scherbaum, N., Klein, M. Perceived outcomes of psychedelic microdosing as self-managed therapies for mental and substance use disorders. **Psychopharmacology**, Mai., 237(5):1521-1532, 2020b. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-020-05477-0>>
- 13 Lea, T., Amada, N., Jungaberle, H. Psychedelic Microdosing: A Subreddit Analysis. **Journal of Psychoactive Drugs**, Abr-Jun., 52(2):101-112, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648596/>>
- 14 Yanakieva, S., Polychroni, N., Family, N., Williams, L. T. J., Luke, D. P., Terhune, D. B. The effects of microdose LSD on time perception: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Psychopharmacology**, v. 236, 1159–1170, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-018-5119-x>>
- 15 Anderson, T., Petranker, R., Rosenbaum, D., Weissman, C. R., Dinh-Williams, L., Hui, K. et al. Microdosing psychedelics: personality, mental health, and creativity differences in microdosers. **Psychopharmacology**, Fev., 236(2):731-740, 2019a. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-018-5106-2>>
- 16 Prochazkova, L., Lippelt, D. P., Colzato, L. S., Kuchar, M., Sjoerds, Z., Hommel, B. Exploring the effect of microdosing psychedelics on creativity in an open-label natural setting. **Psychopharmacology**, Dez., 235 (12): 3401-3413, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6267140/>>
- 17 Polito, V., Stevenson, R. J., Arnone, D. A systematic study of microdosing psychedelics. **PLOS ONE**, Fev., 6;14(2), 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0211023&fbclid=IwAR2RyBxhpVTBdTzX1De7CsDYmIEcuDGA8KwsYTU-OiSkUnbGmdczNddDphQ>>
- 18 Ito, P. C. P., Gobitta, M., Guzzo, R. S. L. Temperamento, neuroticismo e auto-estima: estudo preliminar. **Estud. Psicol.**, Campinas, v. 24, n. 2, 143-153, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/estpsi/v24n2/v24n2a01.pdf>> Acesso em: 20 de outubro de 2020.

19 Johnstad, P. G. Powerful substances in tiny amounts. **Nordic Studies on Alcohol and Drugs**, 35(1), 39–51, 2018. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1455072517753339>> Acesso em: 5 de outubro de 2020.

20 Silveira Júnior, E. M. Estudo transdiagnóstico da ruminação nos transtornos mentais : esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtornos bipolares, depressão e transtornos de ansiedade. [s. l.], p. 176, 2017. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/174728>>

21 Kuypers, K. P. C. The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**. 2020 Aug 27;10:2045125320950567. doi: 10.1177/2045125320950567. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7457631/>>

22 Bershad, A. K., Preller, K. H., Lee, R., Keedy, S., Wren-Jarvis, J., Bremner, M. P. et al. Preliminary Report on the Effects of a Low Dose of LSD on Resting-State Amygdala Functional Connectivity. **Biological Psychiatry Cognitive Neuroscience Neuroimaging**. 2020 Apr;5(4):461-467. doi: 10.1016/j.bpsc.2019.12.007. Epub 2019 Dec 20. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7150630/>>

23 Higgins, G. A., Carroll, N. K., Brown, M., Macmillan, C., Silenieks, L. B., Thevarkunnel, S. et al. Low Doses of Psilocybin and Ketamine Enhance Motivation and Attention in Poor Performing Rats: Evidence for an Antidepressant Property. **Frontiers in Pharmacology**. 2021 Feb 26;12:640241. doi: 10.3389/fphar.2021.640241. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952974/>>

24 Hutten, N., Mason, N. L., Dolder, P. C., Kuypers, K. P. Self-rated effectiveness of microdosing with psychedelics for mental and physical health problems amongst microdosers. **Frontiers in Psychiatry**, Set., 13;10:672, 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00672/full>>

25 De Veen, B. T. H., Schellekens, A. F. A., Verheij, M. M. M., Homberg, J. R. Psilocybin for treating substance use disorders? **Expert Review of Neurotherapeutics**, Fev., 17(2):203-212, 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2016.1220834>>

26 Meinhardt, M. W., Güngör, C., Skorodumov, I., Mertens, L. J., Spanagel, R. (2020). Psilocybin and LSD have no long-lasting effects in an animal model of alcohol relapse. **Neuropsychopharmacology**. doi:10.1038/s41386-020-0694-z. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41386-020-0694-z>>

27 Anderson, T., Petranker, R., Christopher, A., Rosenbaum, D., Weissman, C., Dinh-Williams, L. et al. Psychedelic microdosing benefits and challenges: an empirical codebook. **Harm Reduction Journal**, v. 16(1), 43, 2019b. Disponível em: <<https://harmreductionjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12954-019-0308-4?optIn=true>>

- 28 Escobar, J. A. C., Roazzi, A. Substâncias Psicodélicas e Psilocibina (Psychedelic Substances and Psilocybin). **Núcleo de Estudos Interdisciplinares sobre Psicoativos**, 2010. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/323073729_Substancias_Psicodelicas_e_Psilocibina>
- 29 Garcia-Romeu, A., Richards, W. A. Current perspectives on psychedelic therapy: use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. **International Review of Psychiatry**, Ago.; 30(4):291-316, 2018. Disponível em : <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09540261.2018.1486289?journalCode=iirp20>>
- 30 Aghajanian, G. K., Marek, G. J. Serotonin and Hallucinogens. **Neuropsychopharmacology**, Ago., [s.1], v. 21, 16-23, 1999. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0893133X98001353>>
- 31 López-Giménez, J. F., González-Maeso, J. Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, 36:45-73, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756147/>>
- 32 Passie, T, Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., Hintzen, A. The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, 14(4):295-314, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494066/>>
- 33 Bershad, A. K., Schepers, S. T., Bremmer, M. P., Lee, R., De Wit, H. Acute subjective and behavioral effects of microdoses of LSD in healthy human volunteers. **Biological Psychiatry**, Nov., 792-800, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000632231931409X>>
- 34 Moreno, J. L., Holloway, T., Albizu, L., Sealfon, S. C., González-Maeso, J. Metabotropic glutamate mGlu₂ receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT_{2A} receptor agonists. **Neuroscience Letters**, Abr., 15;493(3):76-9, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394011000929?via%3Dihub>>
- 35 Muguruza, C., Meana, J. J., Callado, L. F. Group II metabotropic glutamate receptors as targets for novel antipsychotic drugs. **Frontiers in pharmacology**, v. 7, p. 130, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873505/>>
- 36 González-Maeso, J. GPCR oligomers in pharmacology and signaling. **Molecular Brain**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2011. Disponível em: <<https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-6606-4-20>>
- 37 Schneider, D. R., Antunes, L. A função imaginária no uso de substâncias psicoativas: contribuições de Jean-Paul Sartre. **Rev. NUFEN**, São Paulo, v. 2, n. 1, p. 66-91, jun. 2010. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2175-25912010000100005>

- 38 Nichols, D. E., Johnson, M. W., Nichols, C. D. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. **Clinical Pharmacology Therapeutics**. 2017 Feb;101(2):209-219. doi: 10.1002/cpt.557. Epub 2016 Dec 26. Disponível em: <<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.557>>
- 39 Dinis-Oliveira, R. J. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. **Drug Metabolism Reviews**, Fev., 49(1):84-91, 2017. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03602532.2016.1278228?journalCode=idmr20>>
- 40 Geyer, M. A., Vollenweider, F. X. Serotonin research: contributions to understanding psychoses. **Trends in Pharmacological Science**. 2008 Sep;29(9):445-53. Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(08\)00154-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0165614708001545%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(08)00154-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0165614708001545%3Fshowall%3Dtrue)>
- 41 Fadiman, J. Microdose Research: Without approvals, control groups, double-blinds, staff or funding by Dr James Fadiman. **Psychedelic Press**. 2017. Disponível em: <<https://psychedelicpress.co.uk/blogs/psychedelic-press-blog/microdose-research-james-fadiman>>
- 42 Marta, R. F. L. O. Metabolism of Lysergic Acid Diethylamide (LSD): an update. **Drug Metabolism Reviews**, Ago., 51(3):378-387, 2019. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03602532.2019.1638931?journalCode=idmr20>>
- 43 Nichols, D. E. Psychedelics. **Pharmacological Reviews**, Abr., 68(2), 264–355, 2016. Disponível em: <<https://pharmrev.aspetjournals.org/content/68/2/264.long>>
- 44 Passagli, M. Toxicologia Forense: Teoria e Prática. 5. Ed. Campinas, SP: Millennium Editora, 2018.
- 45 BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº344, de 12 de maio de 1998**. Brasília, 1998. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html>
- 46 Kuypers, K. P., Ng, L., Erritzoe, D., Knudsen, G., Nichols, C. D., Nichols, D. E. et al. Microdosing psychedelics: More questions than answers? An overview and suggestions for future research. **Journal of Psychopharmacology**. 2019 Sep;33(9):1039-1057. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881119857204?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>
- 47 Anvisa autoriza primeiro medicamento inalável para tratar depressão grave. **Governo do Brasil**. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/educacao-e-pesquisa/2020/11/anvisa-autoriza-primeiro-medicamento-inalavel-para-tratar-depressao-grave>>