

CAPÍTULO 8

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS PSICODÉLICOS NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS

Data de aceite: 01/07/2024

Gabriel Silva Esteves

<http://lattes.cnpq.br/9870931719013255>

Antônio Vitor Abreu Leite

<http://lattes.cnpq.br/8202897354429005>

Cindy Chagas dos Santos

<http://lattes.cnpq.br/4693525011899112>

Flávio Vianna Deister Machado

<https://lattes.cnpq.br/2356660044794497>

Letícia de Andrade Marques

<http://lattes.cnpq.br/0610853240830590>

João Vitor Dargam Lemes

<http://lattes.cnpq.br/8074652827348646>

Maria Cecília Carneiro da Silva

<http://lattes.cnpq.br/8851071110507408>

Milton Tirello Pinheiro

<http://lattes.cnpq.br/2382749760685304>

Ariel Batista Santos Pascoal Silva

<http://lattes.cnpq.br/6306974449538338>

**Emanuele Regina Cerqueira Teixeira
Silva**

<http://lattes.cnpq.br/6763211166060355>

Juliana Yoshie Hara Gomes

<http://lattes.cnpq.br/0470257325395327>

Carmine Martuscello Neto

<http://lattes.cnpq.br/7290756169186320>

RESUMO: O objetivo deste estudo examinar o impacto do uso não recreativo de substâncias psicodélicas no corpo humano e explorar suas consequências terapêuticas, incluindo os potenciais benefícios e riscos associados ao seu consumo. Para isso, foi feita uma revisão integrativa da literatura. Utilizando-se a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e a National Library of Medicine (PubMed). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “psychedelics”, “therapy”, “psychiatric” utilizando o operador booleano “AND”. Foram incluídos no estudo artigos publicados entre 2018 e 2023, Os artigos foram textos completos e gratuitos, do tipo ensaios clínicos controlados e randomizados. Foram excluídos títulos e resumos que não se alinhavam ao escopo da pesquisa, artigos que não relacionavam o uso terapêutico dos psicodélicos a distúrbios psiquiátricos, artigos que relacionavam distúrbios psiquiátricos a outras classes de drogas que não as psicodélicas, revisões sistemáticas e revisões de literatura. Mantendo-se

o total de 25 artigos. Os estudos revelaram que a Psilocibina, LSD, MDMA, ayahuasca e dextrometorfano demonstraram eficácia promissora no tratamento de diversos transtornos psiquiátricos, como depressão resistente, estresse pós-traumático, ansiedade e uso de álcool. As diferentes doses utilizadas mostraram resultados encorajadores, com destaque para a Psilocibina devido à sua menor propensão a efeitos adversos. Microdoses de LSD foram eficazes contra estados anedônicos, enquanto o MDMA melhorou ansiedade e depressão sem aumentar o risco de abuso de álcool. Apesar desses avanços, a necessidade de mais estudos é evidente para uma compreensão mais aprofundada dessas terapias.

PALAVRAS-CHAVE: Transtornos psiquiátricos, Uso terapêutico, Psilocibina

THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF PSYCHEDELICS IN THE TREATMENT OF PSYCHIATRIC DISORDERS

ABSTRACT: The aim of this study is to examine the impact of non-recreational use of psychedelic substances on the human body and explore their therapeutic consequences, including potential benefits and associated risks. An integrative literature review was conducted using the Virtual Health Library (BVS) and the National Library of Medicine (PubMed). The search for articles considered the descriptors “psychedelics,” “therapy,” “psychiatric” using the Boolean operator “AND.” Articles published between 2018 and 2023 were included in the study, comprising full and free texts of controlled and randomized clinical trials. Titles and abstracts that did not align with the research scope, articles not relating the therapeutic use of psychedelics to psychiatric disorders, those associating psychiatric disorders with drug classes other than psychedelics, systematic reviews, and literature reviews were excluded, resulting in a total of 25 articles. The studies revealed that Psilocybin, LSD, MDMA, ayahuasca, and dextromethorphan demonstrated promising efficacy in treating various psychiatric disorders such as treatment-resistant depression, post-traumatic stress disorder, anxiety, and alcohol use. Different doses showed encouraging results, with Psilocybin standing out due to its lower propensity for adverse effects. LSD microdoses were effective against anhedonic states, while MDMA improved anxiety and depression without increasing the risk of alcohol abuse. Despite these advancements, the need for further studies is evident for a more comprehensive understanding of these therapies.

KEYWORDS: Psychiatric disorders, Therapeutic uses, Psilocybin

INTRODUÇÃO

As investigações sobre transtornos mentais ocupam posição central nas pesquisas em ciências da saúde, dada a intrincada complexidade e a dificuldade em estabelecer diagnósticos e tratamentos adequados. Nesse cenário, emergem abordagens inovadoras, como os psicodélicos, buscando alternativas além das terapias convencionais. Contudo, essas substâncias, devido à sua complexidade e à controvérsia circundante, são objeto de estudos limitados, sendo frequentemente associadas a rituais ou usos recreativos. A inovação científica, entretanto, abre perspectivas para explorar direcionamentos distintos para sua investigação.¹⁶

O interesse crescente nos psicodélicos como potenciais agentes terapêuticos suscita diversas questões, envolvendo estigmas sociais e a desafiadora compreensão de seus mecanismos de ação no cérebro humano. Esses fatores representam obstáculos significativos para a pesquisa clínica dessas substâncias.⁸

Aprofundar a compreensão sobre a segurança e eficácia do uso terapêutico de alucinógenos é imperativo. Embora evidências indiquem que a administração sob supervisão em ambientes controlados possa ser potencialmente segura, a necessidade de estabelecer protocolos rigorosos é crucial, dada a variabilidade nas respostas individuais. Desafios éticos e regulatórios, decorrentes do status controlado dessas substâncias, impõem barreiras substanciais à pesquisa e ao acesso, destacando a importância de uma abordagem equilibrada que considere tanto os riscos quanto os benefícios potenciais.¹⁴

Torna-se essencial, nesse contexto, avaliar criticamente os tratamentos convencionalmente estabelecidos para transtornos psiquiátricos. Antidepressivos e ansiolíticos, amplamente utilizados, frequentemente acarretam efeitos adversos, podendo levar à interrupção do tratamento. Diante disso, a investigação de outras classes de drogas se apresenta como uma necessidade premente, visando aprimorar a gestão eficaz dos transtornos psiquiátricos, proporcionando tratamentos mais efetivos e prognósticos favoráveis.⁵

Em síntese, a abordagem da pesquisa sobre substâncias psicodélicas como alternativas terapêuticas depara-se com desafios complexos, marcados por estigmas e complexidades médicas. Contudo, a avaliação criteriosa da interseção entre tradições rituais e conhecimento científico contemporâneo em psiquiatria é fundamental para explorar novas opções terapêuticas para transtornos psiquiátricos. A análise desses riscos, considerando a novidade dessas substâncias, é crucial para uma compreensão aprofundada de seu potencial terapêutico. Esse contexto ressalta o objetivo central desta pesquisa: examinar o impacto do uso não recreativo de substâncias psicodélicas no corpo humano e explorar suas consequências terapêuticas, abordando os potenciais benefícios e riscos associados ao seu consumo.

Nesse contexto, o objetivo desta pesquisa é examinar o impacto do uso não recreativo de substâncias psicodélicas no corpo humano e explorar suas consequências terapêuticas, incluindo os potenciais benefícios e riscos associados ao seu consumo.

JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Os psicodélicos foram usados de forma predominantemente recreativa ou ritualística, sendo pouco investigada sua ação como medicamento potencialmente terapêutico. Também, o tratamento hoje estabelecido para distúrbios psiquiátricos é carregado por incertezas e efeitos colaterais que causam descontinuidade no tratamento. Portanto, é interessante estudar o potencial terapêutico dos psicodélicos, efeitos benéficos e maléficos de seu uso, para que possa ser investigado enquanto abordagem alternativa ao tratamento de transtornos psiquiátricos.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão pareada integrativa da literatura. A estratégia de busca desse revisão foi concluída em Agosto de 2023, sendo usadas as bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As bases de dados em questão incluem trabalhos de diversos temas relacionados a saúde e a pesquisa-médica, incluindo a psiquiatria. A busca pelos artigos foi realizada usando os descritores “psychedelics”, “therapy”, “psychiatric” utilizando o operador booleano “AND”. A análise da literatura e a experiência dos autores contribuíram para a seleção dos descritores.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram selecionados artigos publicados nos últimos 5 anos (2018 – 2023). Na escolha dos artigos 3 (três) artigos de 2017 apareceram no filtro dito acima, sendo lidos e revistos pelos autores, e incluídos na pesquisa. Os artigos foram textos completos e gratuitos, do tipo ensaios clínicos controlados e randomizados. Foram excluídos títulos e resumos que não se alinhavam ao escopo da pesquisa, artigos que não relacionavam o uso terapêutico dos psicodélicos a distúrbios psiquiátricos, artigos que relacionavam distúrbios psiquiátricos a outras classes de drogas que não as psicodélicas, revisões sistemáticas e revisões de literatura.

RESULTADOS

Inicialmente ao uso isolado dos descritores, foram encontrados 2.097 artigos na base de dados PubMed e 523 na base de dados BVS. Dois pesquisadores participaram da seleção de artigos, usando o checklist “Consort” para melhor reportagem e avaliação das pesquisas. Após o uso do checklist pelos autores, explicado no ponto 3.4 deste artigo, aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 16 artigos (32 removidos duplos) na base de dados PubMed e 9 artigos na BVS (45 removidos duplos). Sendo assim, ao final permaneceram 25 artigos para a realização desta revisão integrativa de literatura. A seleção está demonstrada na **figura 1**.

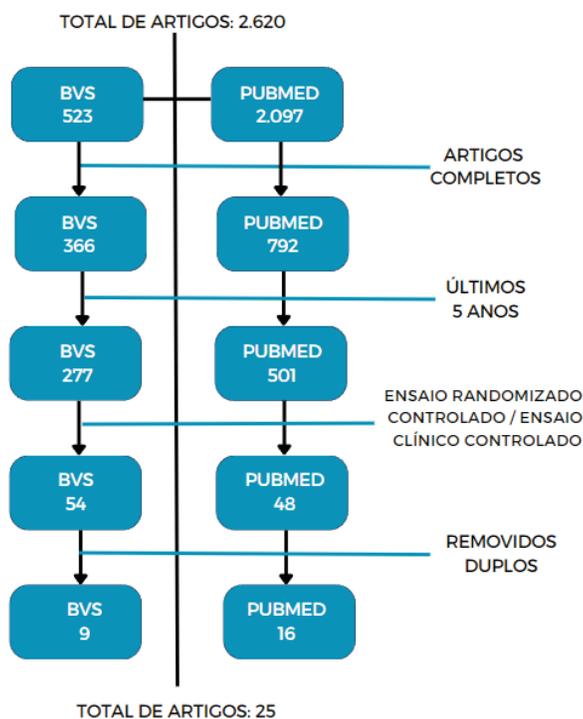


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados

Fonte: Autores (2023)

DISCUSSÃO

Os estudos analisaram os efeitos terapêuticos e adversos de diferentes psicodélicos, como Psilocibina (variando nas doses de 5mg a 30mg), LSD (variando nas doses 10µg a 200µg), MDMA (variando nas doses 75mg a 125mg, no estudo sobre transtorno de abuso de álcool, a dose foi de 80mg + 40mg na primeira sessão, escalonada para 120mg + 60mg nas sessões seguintes), ayahuasca (doses médias: 0,36mg/ml de N, N-DMT, 1,86mg/ml de harmina, 0,24mg/ml de harmalina e 1,20mg/ml de tetrahydroharmina) e dextrometorfano (400mg), em uma variedade de transtornos psiquiátricos. As doses variaram, e os resultados indicaram que, em geral, essas substâncias demonstraram eficácia no tratamento de transtornos como estresse pós-traumático, depressão resistente a tratamento, transtorno de abuso de álcool e ansiedade associada a condições de saúde. Alguns estudos sugeriram que os efeitos adversos, como ansiedade transitória, eram geralmente leves e diminuía ao longo do tempo. A Psilocibina, em particular, mostrou-se promissora, com menor propensão a efeitos colaterais e potencial para alívio de sintomas depressivos. No entanto, as comparações entre diferentes psicodélicos indicaram variações nos efeitos qualitativos e na duração da ação.

Os resultados dos estudos sugerem que a Psilocibina, LSD, MDMA, ayahuasca e dextrometorfano apresentam efeitos promissores no tratamento da depressão resistente ao tratamento. A Psilocibina demonstrou efeito antidepressivo rápido, duradouro e substancial, especialmente quando associada à psicoterapia, proporcionando melhorias significativas nos sintomas depressivos por até 12 meses. O LSD, em microdoses, mostrou potencial contra estados anedônicos, enquanto o MDMA exibiu melhorias nos sintomas ansiosos e depressivos, incluindo melhora no sono e bem-estar geral, sem efeitos adversos graves. A ayahuasca, administrada em um único evento, evidenciou efeito antidepressivo rápido, reduzindo ideação suicida em pacientes com Transtorno Depressivo Maior. Esses resultados indicam que os psicodélicos apresentam uma abordagem promissora e eficaz para o tratamento da depressão, com destaque para a importância do contexto terapêutico e apoio psicológico adequados.

Os estudos indicam que o uso de MDMA apresenta benefícios substanciais no tratamento do Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) refratário a tratamento, tanto a curto quanto a longo prazo. Os participantes que receberam doses ativas de MDMA relataram melhorias significativas na qualidade do sono e nos sintomas de TEPT em comparação com o grupo controle. A terapia com MDMA, combinada com psicoterapia, mostrou-se eficaz na redução dos sintomas de transtornos alimentares comuns em pacientes com TEPT. Após três doses de MDMA, associadas à psicoterapia ao longo de 18 semanas, houve uma notável atenuação nos sintomas de TEPT e melhoria no funcionamento global, conforme avaliado por instrumentos como o CAPS-5 e SDS. Esses resultados sugerem que a terapia com MDMA pode ser uma alternativa terapêutica valiosa no tratamento do TEPT, proporcionando benefícios significativos tanto nos sintomas específicos quanto no funcionamento geral dos pacientes.

Demonstrações significativas de potencial terapêutico foram observadas nos estudos com Psilocibina, microdoses de LSD e MDMA no tratamento da ansiedade. A Psilocibina, além de hipoteticamente produzir efeitos ansiolíticos por meio de eventos adversos, apresentou resultados promissores. Embora microdoses de LSD tenham sido associadas a sintomas ansiosos em alguns pacientes, o MDMA consistentemente melhorou sintomas ansiosos, depressivos, qualidade do sono e bem-estar geral. Destaca-se a eficácia do MDMA no tratamento da ansiedade social em pessoas neurodivergentes. Quanto ao LSD, seu uso por duas semanas resultou em redução rápida e duradoura dos sintomas ansiosos, apontando para um potencial terapêutico a longo prazo, associado a efeitos positivos e experiências místicas. Esses achados indicam alternativas terapêuticas valiosas para a ansiedade, utilizando compostos psicodélicos.

A pesquisa indica que baixas doses de LSD podem se configurar como uma alternativa terapêutica promissora, especialmente em pacientes, sem os desafios associados ao abuso de substâncias analgésicas, como os opióides. No contexto do uso de MDMA associado à psicoterapia em pacientes com Transtorno de Estresse Pós-Traumático

(TEPT) severo, não houve aumento significativo no consumo de álcool, sugerindo que o uso de MDMA nesse grupo não exacerbou riscos de abuso ou dependência durante o estudo. Além disso, há uma indicação de que medicamentos similares à cetamina, com potência psicoativa controlada e perfil fenomenológico seletivo, poderiam ser explorados para otimizar efeitos terapêuticos, minimizando riscos de abuso ou toxicidade comportamental. Em um ensaio clínico randomizado com participantes com Transtorno do Uso de Álcool (AUD), a administração de psilocibina em conjunto com psicoterapia resultou em reduções robustas e sustentadas no consumo de álcool, superiores às observadas com placebo ativo e psicoterapia. Esses achados apontam para possíveis avanços na abordagem terapêutica do transtorno de uso de substâncias.

CONCLUSÃO

Em suma, os estudos analisaram os efeitos terapêuticos de diferentes psicodélicos em uma variedade de transtornos psiquiátricos, destacando a eficácia da Psilocibina, LSD, MDMA, ayahuasca e dextrometorfano. Doses variaram, demonstrando resultados promissores, especialmente no tratamento da depressão resistente a tratamento, estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade e transtorno de uso de álcool. Embora tenham sido observados efeitos colaterais leves, como ansiedade transitória, a Psilocibina mostrou-se particularmente promissora devido à sua menor propensão a efeitos adversos. A microdose de LSD apresentou potencial contra estados anedônicos, enquanto o MDMA evidenciou melhorias nos sintomas ansiosos e depressivos, sem aumentar o risco de abuso de álcool. O uso de psilocibina em pacientes com transtorno de uso de álcool resultou em reduções robustas e sustentadas no consumo. No entanto, é crucial ressaltar que mais estudos são necessários para consolidar conclusões e compreender totalmente os benefícios e potenciais riscos dessas abordagens terapêuticas inovadoras.

REFERÊNCIAS

RUCKER, J. J. et al. The effects of psilocybin on cognitive and emotional functions in healthy participants: Results from a phase 1, randomised, placebo-controlled trial involving simultaneous psilocybin administration and preparation. *Journal of Psychopharmacology*, v. 36, n. 1, p. 026988112110647, 4 jan. 2022.

HOLZE, F. et al. Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, v. 47, 25 fev. 2022.

MURPHY, R. J. et al. Acute Mood-Elevating Properties of Microdosed Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Volunteers: A Home-Administered Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, 28 mar. 2023.

RAMAEKERS, J. G. et al. A Low Dose of Lysergic Acid Diethylamide Decreases Pain Perception in Healthy Volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, v. 35, n. 4, p. 026988112094093, 25 ago. 2020.

- WOLFSON, P. E. et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 24 nov. 2020.
- OT'ALORA G, M. et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, v. 32, n. 12, p. 1295–1307, 29 out. 2018.
- PONTE, L. et al. Sleep Quality Improvements After MDMA-Assisted Psychotherapy for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Traumatic Stress*, v. 34, n. 4, 10 jun. 2021.
- BREWERTON, T. D. et al. MDMA-assisted therapy significantly reduces eating disorder symptoms in a randomized placebo-controlled trial of adults with severe PTSD. *Journal of Psychiatric Research*, v. 149, p. 128–135, maio 2022.
- DANFORTH, A. L. et al. Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology*, v. 235, n. 11, p. 3137–3148, 8 set. 2018.
- MITCHELL, J. M. et al. MDMA-assisted Therapy for Severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 Study. *Nature Medicine*, v. 27, n. 6, p. 1025–1033, 10 maio 2021.
- DAVIS, A. K. et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, v. 78, n. 5, p. 481–489, 4 nov. 2020.
- GUKASYAN, N. et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*, v. 36, n. 2, p. 151–158, fev. 2022.
- NICHOLAS, C. R. et al. The effects of MDMA-assisted therapy on alcohol and substance use in a phase 3 trial for treatment of severe PTSD. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 233, p. 109356, abr. 2022.
- PALHANO-FONTES, F. et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, v. 49, n. 4, p. 655–663, 15 jun. 2018.
- HOLZE, F. et al. Lysergic acid diethylamide-assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase II study. *Biological Psychiatry*, v. 93, n. 3, 5 set. 2022.
- GOODWIN, G. M. et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, v. 327, n. 0165-0327, p. 120–127, abr. 2023.
- STROUD, J. B. et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*, v. 235, n. 2, p. 459–466, 30 out. 2017.
- CARHART-HARRIS, R. L. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, v. 235, n. 2, p. 399–408, 8 nov. 2017.
- CARBONARO, T. M. et al. Double-blind comparison of the two hallucinogens psilocybin and dextromethorphan: similarities and differences in subjective experiences. *Psychopharmacology*, v. 235, n. 2, p. 521–534, 7 nov. 2017.

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, 1 nov. 2018.

ZEIFMAN, R. J. et al. Rapid and sustained decreases in suicidality following a single dose of ayahuasca among individuals with recurrent major depressive disorder: results from an open-label trial. *Psychopharmacology*, 29 out. 2020.

FEDUCCIA, A. A. et al. Discontinuation of medications classified as reuptake inhibitors affects treatment response of MDMA-assisted psychotherapy. *Psychopharmacology*, v. 238, n. 2, 21 nov. 2020.

UTHAUG, M. V. et al. A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in ayahuasca group retreats. *Psychopharmacology*, 10 mar. 2021.

CARHART-HARRIS, R. et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 15, p. 1402–1411, 15 abr. 2021.

BOGENSCHUTZ, M. P. et al. Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder. *JAMA Psychiatry*, v. 79, n. 10, 24 ago. 2022.