



**INSTITUTO DE SAÚDE E SOCIEDADE
CURSO DE PSICOLOGIA**

JULIA CANDIDO MARCONI TEIXEIRA MENDES

**USO DE PSICODÉLICOS CLÁSSICOS NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS
DE ANSIEDADE: UMA REVISÃO**

SANTOS

2022

JULIA CANDIDO MARCONI TEIXEIRA MENDES

USO DE PSICODÉLICOS NO TRATAMENTO DE ANSIEDADE:
UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Saúde e Sociedade da Universidade Federal do Estado de São Paulo como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Psicologia. Orientadora: Profa. Dra. Milena de Barros Viana

SANTOS

2022

Ficha catalográfica elaborada por sistema
automatizado com os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

Mendes, Julia.
M538uu Uso de psicodélicos clássicos no tratamento
de transtornos de ansiedade: uma revisão . /
Julia Mendes; Orientadora Milena Viana;
Coorientador . -- Santos, 2022.
114 p. ; 30cm

TCC (Graduação - Psicologia) -- Instituto
Saúde e Sociedade, Universidade Federal de São
Paulo, 2022.

1. Psicodelicos. 2. Anxiety. 3. Ansiedade.
4. Psicodelicos. I. Viana, Milena, Orient. II.
Título.

CDD 150

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA:

Mestra Bárbara dos Anjos Rosário

Professora Doutora Milena de Barros Viana

À todas as heroínas que fizeram ciência da forma mais empenhada e apaixonada, superando as adversidades de uma sociedade desigual e viabilizando a presença de outras mulheres, como eu, na aquisição de brilhantes carreiras acadêmicas.

À Marie Curie, Rosalind Franklin e Nise da Silveira, minhas inspirações.

À Anne Frank, Angela Davis, Maria da Penha, Malala Yousafzai, que marcaram a minha trajetória e revolucionaram o mundo... Assim como também farei um dia.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à minha família por sempre ter priorizado proporcionar a mim uma educação de qualidade, motivo pelo qual, hoje, tenho a oportunidade de concluir minha graduação. Em especial, minha mãe, Glaucia Teixeira; meu avô, Fausto Mendes; minha tia, Jussara Teixeira e meu padrasto, Marcelo Yamada, os quais nunca mediram esforços para me orientar, me apoiar e incentivar meu desenvolvimento acadêmico e profissional. Que eu possa ser exemplo também à minha irmã caçula Natalia Yamada, à quem dedico meus esforços acadêmicos. Agradeço também a todos os meus amigos que me ouviram apresentar a minha pesquisa e dialogar sobre ela durante horas a fio, sempre me incentivando a percorrer o caminho dos meus sonhos, por mais árduo que seja. Àqueles que estiveram comigo nesse longo caminho e não me deixaram desistir, Kadmiel Junior, Gabriel Orlando, meus sinceros agradecimentos.

Agradeço imensamente à minha orientadora, Milena Viana, que me concedeu a honra de poder me aprofundar nesse tema, de certa forma polêmico, mas muito promissor. Sou grata pela orientação e confiança em meu trabalho e também por ser um exemplo de mulher forte e dedicada à ciência.

*"The problem is not to find the answer, it's to
face the answer"*

Terence McKenna

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. Ansiedade.....	11
1.2. Ansiedade: tratamento farmacológico.....	12
1.2.1. Benzodiazepínicos.....	13
1.2.2. Buspirona.....	13
1.2.3. Inibidores de Monoamina Oxidase	15
1.2.4. Antidepressivos Tricíclicos (ADT).....	15
1.2.5. Antidepressivos de nova geração.....	16
1.2.5.1 Antidepressivos Inibidores Seletivos Recaptação de Serotonina (ISRSs).....	17
1.2.5.2 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSNs).....	17
1.2.6.β-bloqueadores.....	18
1.3. Problemas com o tratamento farmacológico da ansiedade.....	19
1.3.1. Efeitos colaterais, reações adversas e contra-indicações.....	19
1.3.2. Resistência ao tratamento.....	21
1.3.3. Dependência química e síndrome de abstinência.....	22
1.4. Drogas psicodélicas.....	24
1.5. Uso dos Psicodélicos.....	25
1.6. Guerra às drogas.....	29
1.7. Mecanismo de ação.....	30
1.7.1. Psicodélicos Clássicos.....	30
1.8. Possíveis usos terapêuticos.....	32
2.	
JUSTIFICATIVA.....	33
3 OBJETIVOS.....	34
3.1 Objetivos Gerais.....	34

3.2 Objetivos Específicos.....	34
4. METODOLOGIA.....	34
5. RESULTADOS.....	35
6. DISCUSSÃO.....	55
6.1. 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT).....	55
6.2. N,N-dimetiltriptamina (DMT).....	60
6.3 Psilocibina.....	63
6.3.1 Microdosagem.....	63
6.3.2 Ansiedade de traço.....	64
6.3.3 Ansiedade de estado.....	66
6.3.4 Experiência mística e religiosidade.....	68
6.3.5 Outros aspectos.....	70
6.4 Dietilamida do ácido Lisérgico (LSD).....	73
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89

RESUMO

Transtornos ansiosos são os quadros psicopatológicos encontrados com mais frequência na clínica. Embora a farmacoterapia, realizada principalmente com drogas inibidoras da recaptção de noradrenalina e/ou serotonina, seja, com frequência, o tratamento de primeira escolha para estes quadros clínicos, uma parcela significativa dos pacientes não apresenta uma boa resposta terapêutica. Neste sentido, novas terapêuticas vêm sendo propostas. Dentre estas novas terapêuticas encontram-se as drogas psicodélicas. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre o tema. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2011 e 2021 a partir do cruzamento dos termos “ansiedade e psicodélicos” (ou “anxiety and psychodelics”). Artigos de revisão ou artigos que não tratassem especificamente da utilização de drogas psicodélicas como possíveis recursos terapêuticos para o tratamento da ansiedade foram excluídos. As bases de busca utilizadas foram PUBMED, SCIELO e Biblioteca Virtual em Saúde. Os resultados demonstraram que as terapias com uso de psicodélicos têm alto potencial terapêutico, ainda que necessitem de aperfeiçoamento. Destacam-se os tratamentos de dose única com 5-MeO-DMT e os tratamentos de uma ou poucas sessões com doses moderadas a altas de psilocibina. Os estudos que correlacionam DMT e ansiedade são inconclusivos, bem como os que se referem a tratamentos com microdoses. Não foram encontrados trabalhos referentes a mescalina e ansiedade. Um aspecto relevante encontrado foi a associação entre intensidade da experiência mística provocada pela substância e a melhora na qualidade de vida e humor. A fim de compreender melhor a atuação dos psicodélicos clássicos, são necessários mais estudos que examinem detalhadamente as particularidades da neurobiologia de cada uma das substâncias; associação entre concentração sanguínea e performance cognitiva e os efeitos subjetivos variáveis associados ao ambiente.

Palavras-chave: psicodélicos, farmacoterapia, ansiedade.

ABSTRACT

Anxious disorders are among the most common psychopathologies in the clinic. Although pharmacotherapy, performed primarily with drugs that inhibit the reuptake of norepinephrine and/or serotonin, is often the treatment of choice for these clinical conditions, a significant portion of patients do not present a good therapeutic response to these drugs. In this sense, new therapies have been proposed. Among them are psychedelic drugs. The aim of this paper is to conduct a literature review on the topic. Articles published between the years 2011 and 2021 were selected based on the crossing of the terms "anxiety and psychedelics". Other review articles or articles that do not specifically address the use of psychedelic drugs as possible therapeutic resources for the treatment of anxiety were excluded. The search bases used were PUBMED, SCIELO and Biblioteca Virtual em Saúde. The results showed that therapies using psychedelics have high therapeutic potential, although they still need improvement. Single-dose treatments with 5-MeO-DMT and treatments of one or a few sessions with moderate to high doses of psilocybin stand out. Studies that correlate DMT and anxiety are inconclusive, as are those that refer to microdosing treatments. No studies related to mescaline and anxiety were found. A relevant aspect found was the association between the intensity of the mystical experience provoked by the substance and the improvement in quality of life and mood. In order to better understand the performance of classic psychedelics, more studies are needed to examine the particularities of the neurobiology of each of the substances; association between blood concentration and cognitive performance and the variable subjective effects associated with the environment.

Keywords: psychedelics, pharmacotherapy, anxiety.

1. INTRODUÇÃO

1. 1. Ansiedade

A ansiedade é uma emoção que exerce um importante papel para o desempenho do indivíduo, sinalizando possíveis ameaças. É caracterizada por um conjunto de sensações subjetivas, como sentimento vago de desconforto e antecipação de uma ameaça futura. Manifesta-se também através de sintomas físicos que podem incluir tontura, tremores, falta de ar, aumento dos batimentos cardíacos e sudorese. Embora adaptativa, quando exacerbada e/ou duradoura, a ansiedade passa a interferir nas atividades corriqueiras do indivíduo e é então considerada patológica (DSM-V, 2013). Sob a ótica de Darwin, em "A expressão das emoções nos homens e nos animais" (1872), o ser humano compartilha com outros animais não apenas características físicas mas também emoções básicas. Nesse sentido, a ansiedade emerge diante de situações que possam comprometer seu bem-estar, sua integridade física e, por consequência, sua sobrevivência.

Atualmente, as classificações adotadas fazem referência aos padrões internacionais descritos no Código Internacional de Doenças (CID-11, 2019) e no Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais, da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (DSM) (DSM-V, 2013). Os quadros clínicos nos quais os sintomas ansiosos aparecem de forma primária são denominados "transtornos de ansiedade" (ver tabela 1) (CASTILLO *et al.*).

As respostas hiperbólicas frente ao estímulo ansiogênico desenvolvem-se com mais frequência em indivíduos com predisposição neurobiológica adquirida por hereditariedade (HIRSHFELD, 1999; ROSEN, 1998). Segundo Castillo *et al.* (2000), os transtornos de ansiedade são caracterizados pela sintomatologia primária, ou seja, quando esses sintomas não são originados de outros transtornos psiquiátricos ou

como consequência da ingestão de substâncias/medicamentos. Diferem-se entre si de acordo com o tipo de situação ou objeto que desencadeia a ansiedade, medo ou comportamento de esquiva, e também pela ideação cognitiva associada (DSM-V, 2013).

Tabela 1: Classificação dos transtornos ansiosos segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais (DSM-V, 2013).

Transtorno de Pânico
Agorafobia
Fobia específica
Transtorno de ansiedade social
Transtorno de ansiedade generalizada
Transtorno de ansiedade de separação
Mutismo seletivo
Transtorno ansioso devido a uma condição médica
Transtorno ansioso devido ao uso de substância
Transtorno ansioso não especificado

1.2.. Ansiedade: tratamento farmacológico

O tratamento para os transtornos de ansiedade é indicado conforme as necessidades e possibilidades de cada indivíduo e envolve o uso de psicofármacos e também de psicoterapia. Bystritsky (2006) menciona a Terapia Cognitivo-

Comportamental como primeira linha de tratamento para os distúrbios ansiosos, ainda que de 10-40% dos pacientes não respondam à intervenção psicológica e muitos outros ainda permaneçam com sintomas residuais (COWLEY *et al.*, 1997). As diferentes classes de drogas psicotrópicas utilizadas para o tratamento da ansiedade encontram-se descritas a seguir.

1.2.1. Benzodiazepínicos (BDZs)

Um dos grupos medicamentosos usados para tratar estas patologias são os benzodiazepínicos (BZDs), que, geralmente, tem em sua nomenclatura o sufixo *pam*, como o *Diazepam (Valium®)* e o *Bromazepam (Lexotan®)*. Os BZDs interagem com receptores específicos, que fazem parte de um aglomerado protéico que forma um canal de cloro. Ao se ligarem ao seu receptor, aumentam a afinidade do GABA pelo receptor GABAA, o que acarreta a abertura de canais de cloro, possibilitando a entrada destes íons na célula e a hiperpolarização neuronal (LARINI, 2008). A ação se dá, portanto, de forma indireta, a depender da quantidade GABA disponível (Stahl, 1997; Ballenger, 1998). Seus principais efeitos são a redução da ansiedade, indução do sono e sedação, redução da tensão muscular e efeitos anticonvulsivantes (AUCHEWSKI *et al.*, 2004).

1.2.2. Buspirona

A buspirona é o único fármaco do grupo das azapironas que é comercializado no Brasil, como *Buspar®* ou *Ansitec®*. A droga não possui afinidade por receptores benzodiazepínicos e não apresenta atividades anticonvulsivante, miorelaxante ou

sedativa (ANSITEC, 2014). Também não induz prejuízos cognitivos ou psicomotores (CORDIOLI, 2014) e não interage com depressores do sistema nervoso central, como o álcool (CORDIOLI *et al.*, 2015).

O mecanismo de ação da buspirona engloba mais de um sistema de neurotransmissão (CORDIOLI *et al.*, 2015). É um agonista parcial de receptores serotoninérgicos do tipo 1A e antagonista de receptores dopaminérgicos do tipo 2 (BRUNTON *et al.*, 2011; CORDIOLI *et al.*, 2015; PROCYSHYN *et al.*, 2015; ROSENBAUM *et al.*, 2005;), embora suas ações dopaminérgicas centrais não estejam claras (SCHATZBERG; DEBATTISTA, 2015). Duas hipóteses foram formuladas a fim de compreender seu mecanismo de ação. Atuação nos receptores 5-HT_{1A} pre-sinápticos (autoceptores), inibindo a descarga serotoninérgica do núcleo dorsal da rafe, e diminuindo a taxa de renovação da serotonina. E, nos receptores pós-sinápticos, atua como agonista parcial, reduzindo a ação desta monoamina (ANDREATINI *et al.*, 2001; CORDIOLI *et al.*, 2015; SCHATZBERG; DEBATTISTA, 2015).

Segundo Cordioli *et al.* (2015), em relação aos benzodiazepínicos, sua principal desvantagem é o intervalo de duas semanas ou mais até o início de sua ação. Em contrapartida, parecem ser menos eficazes que os BZD no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada, sendo mais eficaz em pacientes que apresentam também sintomas depressivos (GAMMANS *et al.*, 1992). É indicada em pacientes que não respondem bem aos benzodiazepínicos, situação frequentemente observada em idosos (CORDIOLI *et al.*, 2015) e em casos de predominância de sintomas psíquicos, como tensão, irritabilidade e preocupações (CONNOR; DAVIDSON, 2008).

1.2.3. Inibidores de Monoamina Oxidase (IMAOs)

São drogas que inibem a atividade da enzima monoaminoxidase (MAO). Segundo Moreno e colaboradores (1999) o metabolismo de serotonina, noradrenalina e dopamina, estão envolvidos os subtipos da MAO, A e B. A redução na atividade da MAO resulta em aumento na concentração desses neurotransmissores nos locais de armazenamento no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso simpático. O incremento na disponibilidade de um ou mais neurotransmissores tem sido relacionado à ação antidepressiva dos IMAOs.

Os primeiros IMAOs eram irreversíveis. Isto é, se ligavam a MAO e assim permaneciam. A recuperação da atividade enzimática só se dava com a síntese de novas enzimas. Mais recentemente foram desenvolvidos IMAOs seletivos da MAO-A e da MAO-B, além de compostos reversíveis, que contornam o problema das crises hipertensivas. A moclobemida é um antidepressivo inibidor seletivo da MAO-A e reversível, que desamina 5-HT e NA, ao passo que inibidores seletivos da MAO-B, como a selegilina, não possuem ação antidepressiva significativa.

1.2.4. Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) bloqueiam a recaptura de monoaminas, norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT), e, em menor escala, dopamina (DA) (MORENO *et al.*, 1999). Possuem também afinidade por receptores colinérgicos, histaminérgicos e α 1-adrenérgicos, o que responde pelos efeitos colaterais (GLASSMAN, 1998; STAHL, 1997).

Segundo Zohar e Westenberg (2000), sua ação ansiolítica inicia-se entre duas e quatro semanas de tratamento e são frequentemente indicados para pacientes nos quais há prevalência de sintomas psíquicos, como preocupação, tensão e apreensão.

Parecem ser eficazes para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (Rocca *et al.*, 1997) por acarretarem, a princípio, uma subregulação de receptores serotoninérgicos do tipo 1A, no núcleo dorsal da rafe, o que induz um aumento na liberação de serotonina nas áreas inervadas, e acarreta, com o passar do tempo, uma subregulação de receptores serotoninérgicos do tipo 2 (GRAEFF, 1999). A contra-indicação é especificada para pacientes com problemas cardíacos, com constipação intestinal, com hipertrofia de próstata, com glaucoma de ângulo estreito, para pacientes idosos e pacientes com risco de suicídio, devido a sua letalidade em overdose (CORDIOLI, 2014).

1.2.5. Antidepressivos de nova geração

A nova geração de antidepressivos é constituída por medicamentos que agem em um único neurotransmissor (como os inibidores seletivos de recaptção de serotonina, ISRS, ou de noradrenalina, ISRN) ou em múltiplos neurotransmissores/receptores, como venlafaxina, bupropion, trazodona, nefazodona e mirtazapina, sem ter como alvo outros sítios receptores cerebrais não relacionados com a depressão (tais como histamina e acetilcolina).

1.2.5.1 Antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRSs)

Como pontua Castillo *et al.* (2000), os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) são indicados para atenuação dos sintomas ansiosos, principalmente quando há comorbidade com transtornos de humor. Podem apresentar

benefícios também no tratamento de Transtorno de Ansiedade Generalizada quando há coexistência com sintomas depressivos e fobia social (LAYTON; DAGER, 1998). A paroxetina é o ISRS mais frequentemente indicado para o tratamento de Transtorno de Ansiedade Generalizada (Rocca et al. 1997; Lydiard et al. 1998; Stein, et al. 1998; Rickels et al. 2000; Gorman, 2003). Os efeitos ansiolíticos iniciam-se após quatro semanas de uso, geralmente (ROCCA *et al.*, 1997).

Segundo Moreno ET al. (1999), os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) inibem a recaptção serotoninérgica e são distintos estruturalmente, farmacodinâmica e farmacocineticamente, apesar de compartilharem o mesmo mecanismo de ação. Os ISRSs são metabolizados pelo fígado e afetam enzimas metabolizadoras do citocromo P450. Divergem em relação à potência da inibição de recaptção da serotonina; à seletividade por noradrenalina e dopamina e à afinidade por neuroreceptores (sigmais, muscarínicos ou 5-HT_{2c}).

1.2.5.2 Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina e Noradrenalina (ISRSNs)

Uma das principais drogas utilizadas é a venlafaxina. Segundo Moreno *et al.*, (1999), na venlafaxina, a inibição da recaptção de serotonina é potencialmente superior à de recaptura da noradrenalina e a inibição da recaptura da dopamina é significativamente pequena. Essa droga não apresenta afinidade por receptores α 1-adrenérgicos, receptores histamínicos e receptores muscarínicos, além de não agirem de forma a inibir a monoamino-oxidase (MORENO *et al.*, 1999). Em relação aos receptores β -adrenérgicos, após uma única dose a sua sensibilidade já é alterada, o que difere a venlafaxina de outros antidepressivos (HORST, 1998; FEIGHNER, 1999).

Sua metabolização é hepática e há evidências do envolvimento do citocromo P450 3A4 (MORENO *et al.*, 1999).

1.2.6. β -bloqueadores

Os fármacos β -bloqueadores são indicados aos pacientes com sintomas somáticos intensos, como arritmia cardíaca e respiratória e tremor (CLORIDRATO DE PROPRANOLOL, 2019). Seus efeitos ansiolíticos se ocorrem pela ação β -bloqueadora e periférica, uma vez que a eficácia também é bem-sucedida em β -bloqueadores que têm baixa penetração no SNC (TYRER, 1992). Possuem metabolização e excreção hepática (CORDIOLI, 1997) e não são indicados para pacientes com asma, insuficiência cardíaca, entre outros (CORDIOLI, 1997).

O propranolol, indicado para tratamento da ansiedade (TESS; BERNIK, 2000), é um antagonista não seletivo de receptores β -adrenérgicos, ou seja, interage com os receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos com igual afinidade e não bloqueia os receptores α (CORDIOLI, 1997). Segundo Tyrer (1992), o mecanismo de ação terapêutica desses medicamentos se faz através da retroalimentação. Inicialmente, há a redução de sintomas somáticos periféricos através do bloqueio da ação da adrenalina e noradrenalina nos receptores β , inibindo a manifestação de sintomas físicos, reduzindo a frequência cardíaca, pressão arterial, sudorese e tremores. Conseqüentemente, o indivíduo passa a não perceber mais esses sintomas, atenuando, assim, a excessiva preocupação com sintomas autonômicos (TYRER, 1992).

1.3. Problemas com o tratamento farmacológico da ansiedade

1.3.1. Efeitos colaterais, reações adversas e contra-indicações

De acordo com Cordioli (2014), os fármacos indicados para tratar os distúrbios de ansiedade diferem-se, de forma mais expressiva, em relação ao seu perfil de efeitos colaterais. Ballenger (1998) e Möller (1999) descrevem que uso dos BZD inclui efeitos secundários como incoordenação motora, diminuição da atenção e reflexos (que causam aumento do risco de acidentes de trânsito), perda de memória, fadiga e sonolência.

Em relação à buspirona, que, em geral, é segunda opção para tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada, Cordioli (2014) aponta que seu uso pode causar fadiga, cefaléia, sudorese, náuseas e tonturas.

Os antidepressivos tricíclicos, lançados entre 1950 e 1960 caracterizam-se por apresentar grande variedade de efeitos colaterais em decorrência de sua atuação sobre múltiplos tipos de receptores (GLASSMAN 1998; STAHL, 1997). Sintomas como queda de pressão, sudorese, boca seca, constipação intestinal, retenção urinária, tonturas, ganho de peso, tremores e taquicardia são citados com frequência. A lista de contra-indicação ao uso de antidepressivos tricíclicos também é extensa e inclui pacientes com problemas cardíacos ou com constipação intestinal grave, pacientes idosos, obesos ou com risco de suicídio, uma vez que são letais em overdose (CORDIOLI, 2014).

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina foram desenvolvidos na década de 1960, a fim de substituir os ADT, com a promessa de que apresentariam menor quantidade de efeitos colaterais, ainda que, segundo Kennedy *et al.* (2001); Fava (2000); Fava (2002); Montejo-Gonzales *et al.* (2001), possam ocasionar

sintomas de ansiedade (efeito rebote), náusea, vômito, insônia, disfunção sexual, cefaléia, diminuição do apetite, inquietude, nervosismo e tremores. A Paroxetina, especificamente, ainda está relacionada ao ganho de peso. Indivíduos que possuem complicações gastrointestinais (gastrite, refluxo gastro-esofágico, etc.) ou com hipersensibilidade aos componentes também não devem utilizá-los (CORDIOLI, 2014).

Rickels *et al.*, (2000) e Gelenberg *et al.*, (2000) salientam que o uso de Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina podem ocasionar, com mais frequência, náuseas, insônia, sonolência, vertigem, boca seca e astenia, além de alterações no desempenho sexual: anormalidades da ejaculação, anorgasmia, diminuição da libido e impotência (UNITED STATES PHARMACOPEIAL, 1999). Doses acima de 225 mg/dia podem causar hipertensão, sudorese abundante e tremores (HORST e PRESKORN, 1998).

Os β -bloqueadores, empregados no TAG e na ansiedade situacional, apresentam reações adversas a depender da especificidade de afinidade do β -bloqueador, do grau de solubilidade e da distribuição nos receptores β -adrenérgicos (GARRETT; KAPLAN; 1980). De forma geral, podem apresentar efeitos colaterais como fadiga, depressão, disfunção sexual, crises de asma e capacidade de exercício físico reduzida (BORTOLOTTO; CONSOLIM-COLOMBO, 2009). Che *et al.* (2009) sugerem que os β -bloqueadores podem ser relacionados a efeitos metabólicos indesejáveis, como a influência na evolução de pacientes hipertensos. O atenolol, especificamente, ainda pode ser correlacionado com o aparecimento de diabetes (BANGALORE *et al.*, 2007).

1.3.2. Resistência ao tratamento

Em oposição ao campo dos transtornos depressivos, as discussões acerca da resistência terapêutica nos transtornos ansiosos ainda é uma questão bastante complexa, visto que a redução ou ausência da ansiedade não traduzem, necessariamente, que tenha ocorrido remissão desta. Paralelamente, a presença de sintomas ansiosos pode não significar resistência ou refratariedade, podendo expressar apenas ansiedade adaptativa, resposta natural frente a um estressor (BYSTRISKY, 2006). A análise da remissão dos sintomas e de resposta ao tratamento deve ser feita de forma ampla, incluindo, portanto, a observação dos sintomas de ansiedade, comorbidades e padrões funcionais (BANDELOW *et al.*, 2006; BYSTRISKY, 2006; POLLACK *et al.*, 2007).

Nos ensaios clínicos que analisam a eficácia dos tratamentos farmacológicos para a ansiedade, são apresentadas taxas de resposta de 40 a 70% e taxas de remissão de 20 a 47% (POLLACK *et al.*, 2007). A resistência ao tratamento, ilustrada pela ausência de resposta ou resultado insuficiente, atinge cerca de um em cada três pacientes. Estudos que analisam os preditores de resistência ao tratamento identificam fatores como diagnóstico incorreto, uso inadequado de fármacos, não utilização de técnicas psicoterapêuticas, entre outros (KATERNDAHL, 2003; POLLACK *et al.*, 2003; VAN AMERINGEN *et al.*, 2004).

Para o manejo de transtornos de ansiedade resistentes, uma das estratégias farmacológicas utilizadas é o aumento da dose, embora não haja estudos controlados que validem a técnica quando aplicada ao transtorno de ansiedade social, fobia social e transtorno de ansiedade generalizada resistentes (BYSTRISKY, 2006). Para que a droga surta o efeito esperado, o aumento da dose é empregado em casos de tolerância medicamentosa, como ocorre com o uso dos benzodiazepínicos (RANG;

DALE, 2004). A troca de medicação também pode ser uma estratégia para pacientes que não respondem a substâncias de mesma classe, podendo ser utilizados antipsicóticos atípicos e agentes GABAérgicos.

Outra intervenção é a potencialização medicamentosa, associando dois ou mais fármacos, abrangendo diversos sistemas de neurotransmissão (IPSER *et al.*, 2006), ainda que seja escassa a literatura científica que valide sua eficácia técnica (BYSTRISKY, 2006). Usualmente, indivíduos resistentes ao tratamento são portadores de comorbidades, como transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do pânico, transtorno afetivo bipolar e até mesmo psicose. Aparentemente, o *cocktail* de múltiplos fármacos têm sido utilizado com frequência para pacientes com resistência, apesar dos riscos de diversos efeitos colaterais (IPSER *et al.*, 2006) e da falta de evidências que legitimam a prática (BYSTRISKY, 2006).

1.3.3. Dependência química e síndrome de abstinência

Segundo Silva (1999) e Bernik *et al.* (1991), na década de 1960 os Benzodiazepínicos começaram a ser utilizados como ansiolíticos em todo o mundo. Na época, as pesquisas indicavam alta eficiência medicamentosa e baixos riscos de intoxicação e dependência, o que foi confrontado por estudos posteriores que observavam o desenvolvimento de tolerância medicamentosa, síndromes de abstinência e dependência química e física nos usuários crônicos dos benzodiazepínicos (OLIVIER; FITZ; BABIAK, 1998).

Nunes e Bastos (2016) alertam para o maior risco de dependência quanto maior for a dose e a duração do tratamento, podendo acarretar o desenvolvimento de síndrome de abstinência. Cerca de 2 a 10 dias após a interrupção do tratamento

podem ser manifestados sintomas físicos, como tremores, sudorese, palpitações, náuseas e letargia e sintomas psíquicos, como insônia, irritabilidade, inquietação, agitação, dificuldade de concentração, convulsões e alucinações (GONÇALVES, 2012). Durante semanas ou meses após uma pausa abrupta no tratamento o paciente pode ainda apresentar os sintomas de abstinência, o que dificulta a descontinuação do consumo de BZD (RANG; DALE, 2004).

Rang e Dale (2004) apontam a abstinência como principal obstáculo do tratamento com BZD, semelhante ao que ocorre com outros sedativos. O uso abusivo, principalmente concomitante a outros fármacos opióides ou ao álcool, pode ocorrer devido a sobredosagem na busca da sensação de calma e estado onírico "fora da realidade" relatado pelos usuários. Tanto a Agência Europeia de Medicamentos (AEM) quanto a *Food and Drug Administration* (FDA) e o Ministério da Saúde do Brasil advertem o uso de BZD em longo prazo (1994 *apud* Firmino, 2008).

Em relação aos ADT, Moreno ET al. (1999) apontam que após a sua suspensão pode ocorrer síndrome de abstinência nas primeiras 48 horas, caracterizada por presença de efeito rebote de hiperatividade colinérgica, sintomas de mal-estar, náuseas, vômito, diarreia, irritabilidade, insônia, ansiedade e movimentos parkinsonianos. É possível, ainda, que ocorram arritmias cardíacas, ataques de pânico, *delirium* e, em menor escala, agitação. A intoxicação por superdosagem também é uma possibilidade, com manifestação "confusão, convulsões, alterações de concentração, sonolência grave, alargamento de pupilas, alteração da frequência cardíaca, febre, alucinações, inquietação ou agitação, respiração curta ou difícil, cansaço e fraqueza intensa e vômitos" (MORENO *et al.*, 1999).

Goldstein e Goodnick (1998) assinalam que a descontinuação do tratamento com ISRSs pode levar à síndrome de retirada devido aos seus efeitos anticolinérgicos

e ao seu perfil farmacocinético. A queda dos níveis plasmáticos da substância, em especial a paroxetina, pode ocasionar sintomas por até três semanas, sendo os mais frequentes: "tonturas, vertigens, ataxia, sintomas gastrintestinais (náuseas e vômitos), sintomas gripais, distúrbios sensoriais (parestesias), alterações de sono (insônia, sonhos vívidos), e sintomas psíquicos (irritabilidade, agitação, ansiedade)" (MORENO *et al.*, 1999). Os usuários relatam que a intoxicação por esse fármaco pode alterar o comportamento, a cognição, o Sistema Nervoso Autônomo (febre, diarreia, náuseas, vômito, alterações na pressão arterial, diaforese) e as funções neuromusculares (incoordenação, tremores, etc.).

1.4. Drogas psicodélicas

Na década de 1950, o escritor britânico Aldous Huxley trocava correspondências com Humphrey Osmond, um psiquiatra que estudava possíveis efeitos terapêuticos da mescalina. O escritor interessou-se pelo estudo e voluntariou-se para uma sessão terapêutica com o uso de mescalina (HUXLEY, 1977). Após a experiência, ambos chegaram à conclusão de que a definição oferecida pela psiquiatria e pela psicofarmacologia a essas substâncias psicoativas não contemplavam a descrição de seus efeitos, uma vez que não poderiam ser bem descritas como "depressoras", "estimulantes" ou "enlouquecedoras". Posteriormente, Osmond cunhou o termo "psicodélico" em sua apresentação no Congresso de Psiquiatria em Los Angeles, Estados Unidos. O neologismo origina-se da junção de *psique*, que representa o psiquismo (alma, mente, espírito) e *delos* (manifestar, tornar visível), ou seja, refere-se às substâncias psicoativas que "tornam a mente manifesta", "revelam, o espírito".

Essas substâncias podem ser encontradas em organismos naturais, como vegetais e fungos, e também em compostos sintetizados em laboratório, como é o caso do MDMA e LSD. Para o psiquiatra Stanislav Grof, psiquiatra tcheco, o período entre 1953 e 1965 pode ser considerado a "era de ouro" da psiquiatria justamente pelo uso dos psicodélicos em pesquisas científicas. Na década de 1960, o termo "psicodélico" foi associado, principalmente, à cultura *hippie* e à contracultura underground, que disseminaram o uso popular recreativo dessas substâncias.

As drogas psicodélicas fazem parte dos fármacos psicoativos (psicofármacos; psicotrópicos) que, ao agirem sobre o Sistema Nervoso Central, interferem nos processos mentais e alteram os comportamentos, emoções e percepções do usuário. Nesta classe de drogas alucinógenas, experiências psicodélicas são desencadeadas a partir da ativação de receptores serotoninérgicos, o que causa alterações visuais e auditivas, produzindo um estado de consciência alterado.

1.5. Uso dos psicodélicos

As drogas psicodélicas acompanham a história da humanidade, sendo consumidas de diferentes formas, com diferentes objetivos e em diferentes contextos. Antropólogos e arqueólogos sugerem que, já na pré-história, o *homo sapiens* tenha utilizado plantas como forma de alterar estados de consciência, ainda no período paleolítico, entre 40 e 10 mil anos atrás (ARAÚJO, 2012). Na antiguidade, eram utilizadas como ferramenta para estabelecimento de contato místico com o divino, atuando como elo de ligação entre o mundo real e a "vida prometida" (POIARES, 1999).

Evidências arqueológicas e antropológicas constataam que o uso ritualístico do cacto Peiote (*Lophophora williamsii*), que contém mescalina (SCHULTES *et al.*, 1998), é anterior à linguagem escrita, sendo datado de cerca de 5 mil anos atrás, no México. Aproximadamente no mesmo período, o arbusto *Tabernanthe iboga* foi descoberto por uma tribo de Pigmeus, na África, que passaram a utilizar os efeitos lisérgicos da ibogaína em suas cerimônias. Um pouco depois, cerca de 4 mil anos atrás, o chá de Ayahuasca, "vinho da alma" (SCHULTES *et al.*, 1998), era preparado com pedaços dos cipós *Banisteriopsis sp.*, ricos em dimetiltriptamina (DMT), e consumidos em rituais pelos índios da bacia Amazônica. Na Índia, há 3500 anos, os hindus cultuavam o deus-narcótico Soma, de mesmo nome da bebida preparada por eles com o cogumelo *Amanita muscaria*. Outro cogumelo alucinógeno, *Psilocybe cubensis*, foi identificado em esculturas que datam de 500 a.c., sugerindo que seu uso já era expressivo naquela época, sendo encontrado naturalmente até hoje em fezes de gado colonizadas. Na China, o imperador Shen Nung, que viveu por volta de 2800 a.c., descreveu a maconha como alucinógena em altas dosagens e espiritualista se consumida a longo prazo (ARAÚJO, 2012).

Com o nascimento de religiões monoteístas, o uso de substâncias psicoativas em contexto religioso foi-se extinguindo. Na Idade Média, a civilização ocidental, fragmentada em feudos, era unida apenas pela moral cristã, que associava o uso de drogas inseridas em rituais pagãos a condutas demoníacas, passíveis de penas capitais e excomunicação. Na contemporaneidade, o uso de drogas psicoativas é condenado e proibido pelas religiões dominantes, o que se contrasta com o antigo uso dessas plantas e fungos como forma de inspiração para o desenvolvimento da espiritualidade e criação de cerimônias ritualísticas.

Além das aplicações medicinais e religiosas, as drogas também foram historicamente utilizadas com fins sociais na busca de sensações de prazer, inicialmente com a fermentação do vinho e da cerveja, um costume que prevalece até os dias atuais. Nos séculos XVIII e XIX, o consumo de drogas como o haxixe e o ópio passou a ser disseminado entre a aristocracia europeia, estabelecendo-se como um vício luxuoso e excêntrico (POIARES, 1996). Paulatinamente, as experimentações psicodélicas despertaram o interesse fora do espaço da academia, ganhando a atenção da sociedade em geral e fugindo do controle médico para voltar-se à obtenção de prazer (MUSTO, 2002).

Em 1938, Albert Hofmann sintetizou a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) pela primeira vez em busca de um medicamento que estimulasse os sistemas respiratório e cardíaco (HOFMANN, 1983). Cinco anos depois, em abril de 1943, um experimento com a substância resultou em uma pequena absorção de LSD por via dérmica, ocasionando, pela primeira vez, a experiência dos efeitos lisérgicos da molécula. O aumento dos níveis de bem-estar físico e mental foi descrito por Hofmann (1983) como poderoso e de longo alcance nos dias subsequentes ao experimento, sem que houvessem sinais de mal-estar. A descoberta dessa característica foi e ainda é estímulo para o fomento da inserção do LSD em contextos terapêuticos, a considerar-se a falta de efeitos adversos significativos.

Décadas depois, 100 µg da molécula foram solicitadas e experimentadas por Aldous Huxley, portador de um câncer terminal, em seu leito de morte (RODRIGUES, 2019). Em 1970, desenvolveu-se um estudo com 22 pacientes portadores de câncer terminal e que apresentavam sintomas depressivos e ansiosos. Em 14 destes foram observadas mudanças positivas significativas, como o aumento de relaxamento, melhor controle medicamentoso e diminuição da depressão e ansiedade (GOODMAN

et al., 1968). Observou-se também que os pacientes com maior grau de adoecimento apresentavam menores efeitos positivos e aproveitamento do tratamento. Estudos recentes com pacientes oncológicos em tratamento psicoterapêutico assistido por LSD indicam sua segurança e apresentam seus potenciais benefícios na maior parte dos indivíduos (GASSER *et al.*, 2015), corroborando a tese investigada desde "era de outro da psiquiatria".

Nesse contexto, a expansão da cultura *hippie* na década de 1960 disseminou o uso popularizado e endêmico de drogas alucinógenas, que transpassava diferentes camadas sociais, acentuando-se, principalmente, entre os jovens (ANGEL, RICHARD E VALLEUR, 2002). Hoje, apesar de proibido no Brasil, o LSD pode ser encontrado facilmente no mercado negro. Algumas pesquisas desenvolvem, com dificuldade, estudos com uso medicamentoso da substância, mas seu uso recreativo ainda é considerado um *tabu* social, o que dificulta o acesso à fontes confiáveis de informação a respeito de seus efeitos a diferentes "purezas" e qualidades.

Ao final do século XIX, o consumo das drogas começou a ser problematizado, o que levaria posteriormente à sua proibição. Sob observação das áreas médica e jurídica, o consumo de drogas passou a ser visto como um problema social, em virtude do consumo desenfreado e a falta de estudos assertivos, que culminaram no surgimento de complicações psicológicas, fisiológicas e sociais. Os Estados, então, passaram a criar mecanismos de controle e intolerância ao uso de drogas. Para Escohotado (1999), os movimentos proibicionistas não foram apenas influenciados pela religião, mas também pelo preconceito racial.

1.6. Guerra às drogas

Já no final da década de 1970 o presidente eleito dos Estados Unidos, Richard Nixon apresentou um "pacote antidrogas" e criou uma polícia de repressão especializada. A justificativa era de que os danos pessoais e sociais eram maiores com o consumo de drogas psicotrópicas liberado. Para além do enfoque epidemiológico, alguns autores consideram o fator psicossocial, relacionando os movimentos anti-drogas com a demarcação de "papéis de demarcarem fronteiras sociais, de consolidarem estereótipos étnicos e sexuais, de fortalecerem sentimentos de nação e classe, de legitimarem ações repressivas e de controle" (CARLINI-CONTRIM, 1992). Para Escotado (1996), as ações proibicionistas tiveram uma grande influência religiosa protestante frente ao aumento das taxas de imigração. Com a criminalização, muitos terapeutas americanos passaram a conduzir terapias psicodélicas ilegalmente.

Nos países da Europa o movimento era oposto, alguns países como a Espanha e a Itália o uso de drogas foi descriminalizado e na Holanda legalizado, o que se mantém até os dias atuais. Na América, laboratórios clandestinos passaram a investir na sintetização de moléculas que simulavam os efeitos das drogas existentes, as "*designer drugs*", porém, com menor custo de fabricação (ARAÚJO, 2012).

A política de Guerra às Drogas, fomentada pelo governo norte-americano, não leva à redução do comércio de drogas e tampouco do seu consumo. O tráfico ilegal não só aumenta a violência urbana como também fomenta o crime organizado, prejudicando a segurança pública nacional (COUTO, 2014; DREYFUS, 2009; MOURA, 2005). O usuário recreativo é privado do acesso à informação sobre as drogas ilegais uma vez que elas não são fiscalizadas ou qualificadas, expondo o indivíduo ao risco da ingestão de substâncias tóxicas que podem estar presentes na droga, impactando diretamente nos serviços de saúde pública (ALCANTARA, 2016).

1.7. Mecanismo de ação

Reiff *et al.* (2020) dividem os psicodélicos em quatro classes, a partir da análise de suas estruturas químicas e perfis farmacológicos. Os psicodélicos clássicos, agonistas do receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A}), como o LSD, a psilocibina, a mescalina e a dimetiltryptamina (ou DMT); os empatógenos ou entactógenos, como o metilenedioximetanfetamina ou MDMA (que inibem a recaptção e estimulam a liberação de dopamina e de serotonina); os anestésicos dissociativos, como a cetamina (antagonistas do receptor N-Metil-D-Aspartato, NMDA) e os alucinógenos atípicos, que agem sobre múltiplos sistemas de neurotransmissores (GARCIA-ROMEU *et al.*, 2016). A ibogaína e a muscarina são classificadas como alucinógenos atípicos.

1.7.1 Psicodélicos clássicos

Conforme mencionado, os psicodélicos clássicos, objetivo de estudo do presente trabalho, agem, principalmente, como agonistas do receptor serotoninérgico do tipo 2A, além de apresentarem também atividades agonistas ou parcialmente agonistas nos receptores 1A e 2B. Os efeitos psicodélicos propriamente ditos provavelmente ocorrem apenas pela atuação sobre o receptor 2A, o que não explica as diferenças qualitativas entre essas drogas (NICHOLS, 2016). Como pontuado por Ray (2010), é provável que diferentes moléculas tenham afinidades diferentes por outros receptores cerebrais.

Nutt *et al.* (2020) descrevem a ativação do receptor 2A, mais expressiva no córtex cerebral, principalmente nos córtices visual primário e de associação. Os receptores serotoninérgicos situam-se nos corpos celulares e dendritos apicais de neurônios piramidais da camada V do neocórtex (camada piramidal interna). A desregulação causada pela excitação dos receptores 2A manifesta-se através do aumento da entropia cerebral em curso.

Os efeitos agudos podem ser monitorados através de tecnologias de neuroimagem não invasivas e minimamente invasivas, M/EEG, fMRI, magnetoencefalografia (MEG), imagem de ressonância magnética farmacológica (phMRI) e PET (REIFF *et al.*, 2020; NICHOLS, 2016). Aparentemente, a ativação do receptor 5HT2A é o fator responsável pelos efeitos psicodélicos, induzidos pelo aumento da taxa de disparos neuronais, estimulando a dessincronização temporária de ritmos cerebrais (VOLLENWEIDER, 2001; SCHENBERG, 2020). Nichols (2016) ressalta que os efeitos psicodélicos são altamente variáveis e não necessariamente dose-dependentes.

1.8. Possíveis usos terapêuticos

Desde o início do século XXI, as substâncias psicodélicas têm sido com frequência tema de pesquisas científicas focadas em analisar a segurança e eficácia desses compostos no tratamento de distúrbios psiquiátricos (REIFF *et al.*, 2020). Nutt *et al.* (2016) consideram o renascimento dos estudos acerca dos potenciais terapêuticos dos psicodélicos como uma das mais importantes iniciativas no campo da neurociência e da psiquiatria.

Segundo Schenberg (2018), comparativamente aos tratamentos tradicionais, observa-se que a Psicoterapia-Assistida por Psicodélicos (PAP) é mais efetiva e segura, além de atenuar satisfatoriamente os sintomas depressivos e ansiosos, mesmo em pacientes resistentes aos medicamentos convencionais. Isso é explicado pela modificação temporária no modo de funcionamento do cérebro, que elicit fortes respostas emocionais, cognitivas e comportamentais, culminando na modulação do estado de consciência do indivíduo (SCHENBERG, 2018). Um dos benefícios da PAP é a prevenção do vício medicamentoso tradicional, concomitante a possíveis surgimentos de efeitos colaterais derivados de abstinência. Nesse contexto, destaca-se a importância do *set* e *setting* (EISNER, 1997; HARTOGSOHN, 2016) para a eficiência das psicoterapias assistidas por psicodélicos. Geralmente, são utilizadas músicas evocativas como forma de encorajar a introspecção e a receptividade aos pensamentos e sensações emergentes. Orienta-se que os pacientes fiquem de olhos fechados a fim de se concentrarem no processo interno. Os profissionais ficam à disposição para que a psicoterapia seja iniciada no momento mais oportuno para o indivíduo (GROF, 2008).

Schenberg (2020) afirma que o uso crônico dos psicodélicos não é indicado, analisando os mecanismos neurofisiológico, do corpo, e farmacológico, dos medicamentos. Psicodélicos que aumentam os níveis de dopamina, serotonina e noradrenalina, como o MDMA e a psilocibina, têm potenciais terapêuticos com administração em poucas sessões. Ambos estão sendo testados para tratamento de ansiedade existencial em pacientes terminais, ansiedade social em adultos autistas e sintomas relacionados ao transtorno de estresse pós-traumático. Com a atual alta prevalência de sintomas derivados de ansiedade, esses estudos, que têm impacto

positivo para a saúde mental e economia, contribuem para a inovação de tratamentos psiquiátricos.

2. JUSTIFICATIVA

No século passado, a proibição de substâncias psicodélicas devido à influência de valores morais e políticos, levou à marginalização de estudos que analisam essas drogas psicotrópicas, estagnando assim o desenvolvimento de terapias alternativas para o tratamento de transtornos mentais e comportamentais. Recentemente, estudos controlados têm avaliado e constatado a eficácia e segurança do uso de drogas psicodélicas, como a psilocibina e o LSD, bem como seu potencial terapêutico. No entanto, ainda há pouco incentivo e investimento nessas pesquisas, além da resistência relacionada à situação legal dessas substâncias, que em sua maioria são barradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Ao redor do mundo, além de alguns países e estados terem discriminado o uso de psicodélicos, em outros sua aplicação terapêutica já é liberada, como no Canadá, no estado de Oregon e algumas cidades dos Estados Unidos. Os estudos que visam a liberação desse tipo de tratamento assistido também já tem grande visibilidade em outros territórios mundialmente influentes, como na Inglaterra, em outros estados dos Estados Unidos e até mesmo no Brasil. Em razão da expansão dos interesses sobre as propriedades terapêuticas dessas substâncias, principalmente devido à popularização destas e suas contribuições à psicologia, o presente estudo pretende revisar os principais desdobramentos do uso de terapias psicodélicas para o tratamento de uma classe importante de transtornos psiquiátricos, os transtornos de ansiedade.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

Realizar um levantamento da literatura acerca da produção científica sobre o tema “psicodélicos e ansiedade”, realizada ao longo dos últimos 10 anos.

3.2. Objetivos específicos

- Investigar a eficácia de drogas psicodélicas para o tratamento da ansiedade.
- Investigar possíveis efeitos adversos de drogas psicodélicas para o tratamento da ansiedade.

4. METODOLOGIA

A fim de alcançar os objetivos acima propostos, optou-se pela realização de uma revisão integrativa de literatura. As bases de dados dos artigos científicos utilizados neste trabalho foram: Scielo (<http://scielo.org/php/index.php>), Biblioteca Virtual em Saúde (<http://bvs-psi.org.br/php/index.php>) e PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Este trabalho foi realizado a partir da incorporação de evidências científicas de diversas fontes, a fim de contribuir para o conhecimento de novas técnicas terapêuticas, sobretudo em benefício de psicólogos e terapeutas que se interessam pelo tema. A ferramenta metodológica escolhida visa reunir e

associar diversos resultados de trabalhos científicos sobre esse tema, de forma ordenada, auxiliando no aprofundamento da questão investigada (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008). Os materiais separados para a investigação neste trabalho foram selecionados com base no tema a ser examinado e visando encontrar respostas para a questão-problema.

As palavras-chaves utilizadas foram “*psychedelics and anxiety*”, filtrando os resultados da última década (2012-2022). A fim de compreender mais sobre o problema proposto, dos estudos selecionados foram extraídos: a substância utilizada; os testes de avaliação de ansiedade; o funcionamento da terapia mencionada; os resultados da pesquisa abordada. Posteriormente, o exame dos artigos foi feito de forma criteriosa, avaliando cruzamentos entre os estudos, suas concordâncias e divergências, de forma a analisar integralmente os dados apresentados (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Foram discutidos os principais resultados das pesquisas, além da identificação de possíveis lacunas nos estudos, o que possibilita a sugestão de questões pertinentes para o desenvolvimento de futuras pesquisas sobre o tema (MENDES; SILVEIRA, GALVÃO, 2008).

5. RESULTADOS

Os artigos utilizados neste trabalho foram encontrados nas plataformas Pubmed e BVS. Na plataforma PubMed foram encontrados 65 artigos entre ensaios clínicos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados. Artigos de revisão, revisão sistemática, livros e documentos foram excluídos. Ao final, 14 artigos foram selecionados. Os outros 50 artigos analisam psicodélicos não-clássicos ou apenas mencionam os termos buscados, sem análise específica.

Na plataforma BVS, aplicando a mesma metodologia e filtrando pelos assuntos: "ansiedade", "transtornos de ansiedade", "psicoterapia", "psilocibina", N,N-Dimetiltriptamina e "Dietilamida do Ácido Lisérgico", encontrou-se 33 artigos. Não houveram artigos que continham o assunto/filtro "mescalina", outro psicodélico clássico. Um dos trabalhos, escrito em holandês, foi excluído, além dos editoriais, revisões sistemáticas, ou que não tratavam sobre psicodélicos clássicos. Posteriormente, foram analisados e excluídos os trabalhos que não continham pesquisas referentes aos sintomas ansiosos. Dez artigos já haviam sido encontrados na pesquisa anterior no PubMed, portanto, também foram excluídos, resultando na seleção de 8 artigos na plataforma BVS.

Ao total, 22 artigos foram selecionados a fim de compreender a eficácia, segurança e viabilidade do tratamento com psicodélicos clássicos nos transtornos de ansiedade. Em relação ao 5-MeO-DMT, foram encontrados 4 artigos que tratam sobre o tema (tabela 2); DMT, 1 artigo (tabela 3); psilocibina, 8 artigos (tabela 4) para o LSD, 8 artigos (tabela 5). Dois trabalhos tratam sobre a prática de microdosagem, analisando todas as substâncias mencionadas anteriormente. Estes foram colocados em uma tabela à parte (tabela 6).

Um dos critérios para a seleção dos artigos foi a realização de algum tipo de mensuração dos sintomas de ansiedade. Nove pesquisas utilizaram o teste *5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale (5D-ASC)*, no qual entre as 11 subescalas há "ansiedade". Nove utilizaram o *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*, sendo que em uma delas foi aplicada apenas a versão STAI-T, que se refere à ansiedade de traço. O *Profile of Mood States (POMS) Questionnaire* foi utilizado em três artigos, enquanto o *Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS)* apareceu em quatro artigos. A avaliação *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, na

subescala HADS-A, referente à "anxiety", foi empregada em duas pesquisas. Em outra escala, *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) apareceu em apenas um artigo. A avaliação *Community Observer Ratings of Changes in Participants Behavior and Attitudes* foi utilizada em apenas uma das pesquisas. Quatro artigos utilizaram a avaliação *Depression and Anxiety Measures*. O estudo realizado com ratos utilizou os testes *open field arena* e *elevated plus maze*. Ambos os artigos sobre microdosagem empregaram questionários simples que continham tópicos relacionados à ansiedade. Apenas dois artigos utilizaram o *Monitor Ratings Questionnaire* para avaliação.

Quatro pesquisas foram realizadas por meio de questionários online, ao passo que as restantes foram feitas de forma presencial. Oito trabalhos avaliaram indivíduos saudáveis; uma em pacientes com distúrbios psiquiátricos; uma outra em ratos com zumbido induzido e, por fim, quatro pesquisas tanto com indivíduos saudáveis quanto com transtornos de ansiedade ou depressão. Outras oito pesquisas examinaram pacientes portadores de patologias com risco de vida, em sua maioria cânceres, principalmente câncer de mama, reprodutivo e genitourinário.

Em relação à temática, a grande maioria dos artigos, 18, tratam sobre a função comportamental, sobretudo no que concerne à sintomatologia ansiosa. Três discutem a neuroquímica encefálica e seus atravessamentos; um faz análise referente à endocrinologia; um outro examina os efeitos subjetivos do psicodélico no corpo humano. A experiência mística é avaliada em um dos trabalhos e a demografia do uso de substâncias psicodélicas é tema de uma outra pesquisa.

Tabela 2

Estudo	Substância	Autor(es)	Ano	Metodologia	Objetivos	Resultados
<i>"Prospective examination of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamin e inhalation: effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment"</i>	5-MeO-DMT	UTHAUG <i>et al.</i>	2019	Pesquisa experimental n=11	Avaliar os efeitos da substância sobre os marcadores neuroendócrinos, afetividade e atenção plena. Analisar se as classificações de medidas subjetivas estão associadas a mudanças nos biomarcadores de estresse.	Os sintomas de ansiedade e estresse foram reduzidos, desde a sessão até o acompanhamento de 7 dias, bem como os níveis de sintomas depressivos. Houveram mudanças significativas nos marcadores inflamatórios e melhora da afetividade.
<i>"Anxiety-like behavior induced by salicylate"</i>	5-MeO-DMT	Winne <i>et al.</i>	2020	Pesquisa experimental n=6	Investigar se o efeito ansiogênico do salicilato é dependente de idade e	O pré-tratamento com uma dose de 5-MeO-DMT previne o comportamento

<p><i>depends on age and can be prevented by a single dose of 5-MeO-DMT"</i></p>					<p>exposição prévia de ratos a zumbido e se uma dose única de 5-MeO-DMT pode prevenir esse efeito.</p>	<p>ansioso e induz o aumento de θ_2 e oscilações gama lentas após injeção de salicilato. Os resultados mostram que essa substância pode ser eficaz no tratamento de ansiedade relacionada ao zumbido.</p>
<p><i>5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with</i></p>	<p>5-MeO-DMT</p>	<p>DAVIS <i>et al.</i></p>	<p>2019</p>	<p>Estudo observacional transversal n=362</p>	<p>Examinar a utilização da substância em grupo naturalista, através de procedimentos guiados e estruturados, observando se haveria melhora nos sintomas de depressão e ansiedade. Também investigou-se se</p>	<p>48% dos respondentes reportaram ter sido diagnosticados com ansiedade. Destes, 79% assinalaram que os sintomas melhoraram após o uso de 5-MeO-DMT. 19% reportaram que não houve</p>

<p><i>unintended improvements in depression and anxiety</i></p>					<p>efeitos subjetivos agudos foram associados aos efeitos benéficos.</p>	<p>mudança e 2% reportaram piora nos sintomas ansiosos.</p>
<p><i>"The epidemiology of 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamin e (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects,</i></p>	<p>5-MeO-DMT</p>	<p>DAVIS <i>et al.</i></p>	<p>2018</p>	<p>Estudo observacional transversal n=515</p>	<p>Examinar padrões de uso, motivações para consumo, efeitos subjetivos e potenciais benefícios e consequências associados ao uso de 5-MeO-DMT.</p>	<p>Observou-se que a maioria dos respondentes fazem uso do 5-MeO-DMT de forma não-frequente e com objetivos de exploração da espiritualidade. Mais de 90% destes obtiveram de moderada a forte experiência mística. 63% reportaram diagnósticos de</p>

<i>and reasons for consumption"</i>						ansiedade e, destes, 69% observaram uma melhora nos sintomas, 5% relataram piora e 27% permaneceram da mesma forma.
-------------------------------------	--	--	--	--	--	---

Tabela 3

Estudo	Substância	Autor(es)	Ano	Metodologia	Objetivos	Resultados
<i>A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and</i>	DMT	Uthaug <i>et al.</i>	2021	Pesquisa experimental n=30	Avaliar se as mudanças na saúde mental dos participantes são produzidas pela	Sintomas de estresse, ansiedade e depressão foram reduzidos após as sessões,

<i>setting on mental health of participants in ayahuasca group</i>					ayahuasca ou pelo set and setting	independentemente do tratamento.
--	--	--	--	--	-----------------------------------	----------------------------------

Tabela 4

Estudo	Substância	Autor(es)	Ano	Metodologia	Objetivos	Resultados
<i>Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients</i>	Psilocibina	Griffiths <i>et al.</i>	2016	Pesquisa experimental n=51	Avaliar a segurança e eficácia da administração de psilocibina para tratamento de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com câncer e risco de vida	Uma única dose de psilocibina induziu reduções significativas nos sintomas depressivos e ansiosos, incluindo ansiedade relacionada à morte. Os efeitos se mantiveram após 6 meses. Em relação à depressão e

<p><i>with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial."</i></p>						<p>ansiedade, respectivamente, as taxas de resposta clínica foram de 78% e 83%, e a remissão dos sintomas foi 65% e 57%.</p>
<p><i>"Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial"</i></p>	<p>Psilocibina</p>	<p>Ross <i>et al.</i></p>	<p>2016</p>	<p>Pesquisa experimental n=29</p>	<p>Analisar a efetividade da psilocibina, em conjunto com a psicoterapia, na atenuação de sintomas de depressão e ansiedade</p>	<p>Uma dose única e moderada de psilocibina produziu efeitos ansiolíticos e antidepressivos, além de promover bem-estar espiritual e melhora na qualidade de vida. Após 6,5 meses, 60-80% dos participantes permaneceram com reduções significativas na ansiedade ou depressão. Observou-se diminuição da desesperança, desmoralização e sofrimento existencial, bem como</p>

						atitude melhorada em relação à morte.
<i>Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer</i>	Psilocibina	Agin-Liebes <i>et al.</i>	2020	Pesquisa experimental n=16	Determinar se os efeitos ansiolíticos e antidepressivos da psicoterapia assistida por psilocibina são mantidos por até 3,2 e 4,5 anos após o tratamento.	Reduções na ansiedade, depressão, falta de esperança, desmoralização, ansiedade relacionada à morte foram sustentadas no primeiro e segundo período de acompanhamento. Após 4,5 anos 60-80% dos participantes obtiveram respostas antidepressivas e ansiolíticas clinicamente significativas.
<i>"Psilocybin occasioned</i>	Psilocibina	Griffiths <i>et al.</i>	2011	Pesquisa experimental	Caracterizar os efeitos agudos e crônicos de doses mais baixas de	Durante as sessões, quanto maior a dose administrada, maior a

<i>mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects"</i>				n=18	psilocibina	ansiedade aguda manifestada. Foram observadas experiências místicas "completas", com significado pessoal e espiritual, em 70% dos participantes.
<i>"Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin"</i>	Psilocibina	Barrett <i>et al</i>	2020	Pesquisa experimental n=12	Avaliar se a psilocibina pode induzir mudanças na afetividade e em suas correlações neurais	Sugeriu-se que a psilocibina é capaz de aumentar a plasticidade cerebral e emocional. O afeto positivo e os traços de ansiedade diminuíram.
<i>"Characterization and prediction of acute and sustained</i>	Psilocibina	Smigielski <i>et al.</i>	2019	Pesquisa experimental n=39	Investigar os efeitos sinérgicos da psilocibina e atenção plena	Após a intervenção, a psilocibina aumentou a atenção plena e induziu positivas alterações psicossociais, observadas por 4

<p><i>response to psychedelic psilocybin in a mindfulness group retreat"</i></p>						<p>meses após o estudo. Mesmo durante os efeitos de pico, a psilocibina raramente produz ansiedade profunda ou psicótica em indivíduos saudáveis, em ambiente clínico controlado.</p>
<p><i>Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open label feasibility study</i></p>	<p>Psilocibina</p>	<p>Carhart-Harris <i>et al.</i></p>	<p>2016</p>	<p>Pesquisa experimental n=12</p>	<p>Avaliar a viabilidade, segurança e eficácia do tratamento com psilocibina em pacientes com depressão unipolar resistente ao tratamento</p>	<p>Os escores de depressão foram significativamente reduzidos de 1 semana até 3 meses após o tratamento. Também houve redução sustentada na ansiedade de traço por até 3 meses. Foi observada ansiedade transiente leve em todos os pacientes durante as sessões.</p>

<p><i>Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer</i></p>	<p>Psilocibina</p>	<p>Grob <i>et al.</i></p>	<p>2011</p>	<p>Pesquisa experimental n=12</p>	<p>Explorar a eficácia e segurança do tratamento com psilocibina em pacientes com câncer em estágio avançado e ansiedade reativa.</p>	<p>Demonstrou-se uma redução significativa na ansiedade de traço em 1 mês e 3 meses após o tratamento. Segundo o Inventário de Depressão de Beck, houve melhora no humor que atingiu significância aos 6 meses posteriores. Já o Perfil de Estados de Humor identificou melhora no humor, porém não atingiu (mas quase) significância.</p>
<p><i>"Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with</i></p>	<p>Psilocibina</p>	<p>Kraehenman <i>n et al.</i></p>	<p>2015</p>	<p>Pesquisa experimental n= 25</p>	<p>Avaliar os mecanismos neurais subjacentes aos efeitos agudos da psilocibina no processamento das emoções em relação às mudanças de humor. Verificar se</p>	<p>A reatividade da amígdala a estímulos negativos e neutros foi menor na administração de psilocibina em comparação com a administração de placebo. A</p>

<p><i>Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers"</i></p>					<p>uma única dose de psilocibina diminuiria a reatividade da amígdala a estímulos negativos e aumentaria o estado de humor positivo.</p>	<p>atenuação da reatividade da amígdala direita em resposta a o estímulo foi relacionada ao aumento induzido pela psilocibina no estado de humor positivo. Os resultados demonstram que o tratamento agudo com psilocibina diminui a reatividade da amígdala durante o processamento da emoção, o que foi associado a um aumento do humor positivo em voluntários saudáveis.</p>
---	--	--	--	--	--	--

Tabela 5

Estudo	Substância	Autor(es)	Ano	Metodologia	Objetivos	Resultados
---------------	-------------------	------------------	------------	--------------------	------------------	-------------------

<p><i>"LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects"</i></p>	<p>LSD</p>	<p>Gasser <i>et al.</i></p>	<p>2015</p>	<p>Pesquisa experimental n=10</p>	<p>Avaliar, a longo prazo, os efeitos da administração de LSD e psicoterapia em pacientes com ansiedade existencial devido à doenças com risco de morte</p>	<p>Foram observados benefícios significativos após 12 meses de acompanhamento, com redução da ansiedade em 77,8% e aumento da qualidade de vida em 66,7%. Demonstrou-se segurança e resultados positivos com o tratamento, sem manifestação de efeitos adversos graves.</p>
--	------------	-----------------------------	-------------	---------------------------------------	---	---

<p><i>“Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases”</i></p>	LSD	Gasser <i>et al.</i>	2014	Pesquisa experimental n=12	Verificar a segurança e eficácia da psicoterapia com LSD em pacientes ansiedade associada a doenças crônicas	O LSD reduziu as avaliações de ansiedade-traço em pacientes com ansiedade associada a doenças com risco de vida, sem presença de efeitos colaterais.
<p><i>Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT2A receptor</i></p>	LSD	Preller <i>et al.</i>	2018	Pesquisa experimental n=24	Mapear os efeitos farmacológicos do LSD tempo-dependentes no cérebro em adultos saudáveis e compará-los com o perfil de expressão espacial gênica que codifica receptores que	O LSD reduziu a conectividade associativa e aumentou a conectividade sensório-motora talâmica. Na escala ansiedade do questionário 5D-ASD não foram encontradas classificações aumentadas na condição LSD em comparação a placebo e LSD + ketanserina.

					interagem com o LSD.	
<i>Mood and cognition after administration of low LSD doses in healthy volunteers: A placebo controlled dose-effect finding study</i>	LSD	Hutten <i>et al.</i>	2020	Pesquisa experimental n=24	Determinar se e em quais doses há alterações no humor, experiência cognitiva e processos subjetivos após administração de LSD.	Foram encontrados efeitos positivos na maioria das observações. Os efeitos negativos foram manifestados por aumento da confusão (20mcg) e ansiedade (5, 20 mcg).

<i>Acute dose-dependent effect of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects</i>	LSD	Holze et al.	2020	Pesquisa experimental n=16	Avaliar efeitos agudos subjetivos e autonômicos do LSD em um intervalo de doses relevantes em indivíduos saudáveis.	Apenas a dose de 200mcg induziu ansiedade significativa, porém produziu pontuação melhor na escala 5D-ASC, em comparação com a dose de 100mcg. A Ketanserina preveniu quase completamente a resposta à dose alta de LSD.
---	-----	--------------	------	-------------------------------	---	--

Tabela 6

Estudo	Substância	Autor(es)	Ano	Metodologia	Objetivos	Resultados
<i>"Microdosing psychedelics: Motivations, subjective effects</i>	LSD, psilocibina, DMT e outros	LEA et al.	2020	Estudo observacional transversal n=525	Investigar as motivações, dosagens utilizadas, benefícios a curto prazo, efeitos indesejados e práticas de	Foram percebidos benefícios de curto prazo, como melhora no humor e ansiedade,

<p><i>and</i> <i>harm</i></p> <p><i>reduction"</i></p>					<p>redução de danos de pessoas que fazem microdosagem de psicodélicos.</p>	<p>melhora na comunicação e na cognitividade. Poucos participantes relataram efeitos negativos durante a microdosagem, como ansiedade e sintomas físicos. Não foram observadas diferenças nos sintomas ansiosos quando comparados psilocibina e ao LSD/1P-LSD.</p>
---	--	--	--	--	--	--

<p><i>"Microdosing psychedelics: Demographics, practices, and psychiatric comorbidities"</i></p>	<p>LSD, psilocibina, DMT e "outros"</p>	<p>ROSENB AUM <i>et al.</i></p>	<p>2020</p>	<p>Estudo observacional transversal n=909</p>	<p>Examinar as práticas e demografia de microdosadores de psicodélicos, incluindo diagnósticos psiquiátricos, medicações prescritas e padrões de uso recreativo de substâncias.</p>	<p>São necessários estudos clínicos bem delineados e randomizados para avaliar a segurança e tolerabilidade dessa prática no que diz respeito ao seu potencial terapêutico.</p>
--	---	-------------------------------------	-------------	---	---	---

6. Discussão

6.1. 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT)

O agonista serotoninérgico não-seletivo 5-MeO-DMT (SHEN *et al.*, 2011) age sobre os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, aparentemente apresentando maior afinidade pelo subtipo serotoninérgico 1A (SPENCER *et al.*, 1987). Atua na inibição da recaptação de serotonina (NAGAI *et al.*, 2007), estabelecendo um padrão similar a N,N-dimetiltriptamina (DMT) e 5-metoxi-diisopropil triptamina (5-MeO-DIPT) (WINTER, 2009; SADZOT *et al.*, 1989; FANTEGROSSI *et al.*, 2006; RABIN *et al.*, 2002), o que difere de triptaminas com maior afinidade pela família de receptores 5-HT do tipo 2A, como a psilocibina (MC KENNA, REPKE e PEROUTKA, 1990). Na natureza, o 5-MeO-DMT pode ser encontrado na pele e glândulas parótidas do sapo *Incilius alvarius*, também conhecido como *Bufo Alvarius* (WEIL e DAVIS, 1994), e também em plantas, como a *Dictyoloma incanescens* (PACHTER *et al.*, 1959), ou "tingui-preto". A molécula foi sintetizada em laboratório no ano de 1936 (HOSHINO e SHIMODAIRA, 1936) e sua restrição de uso ocorreu na década de 1970.

Atualmente, o 5-MeO-DMT tornou-se também muito popular em grupos naturalistas, utilizado como forma de buscar uma exploração espiritual. Em média, estima-se que seu consumo é realizado por menos de 4 vezes na vida do indivíduo (DAVIS *et al.*, 2018). Em um estudo online realizado com 515 pessoas, Davis e colaboradores (2018) apontam que as principais rotas de administração da substância são via vapor ou fumaça (81% dos respondentes), em comparação com o uso inalável (10%), via oral (6%) e outros (injetável, sublingual, retal; 3%).

Garcia-Romeu *et al.* (2015) associam os potenciais terapêuticos das triptaminas à capacidade de ocorrência de experiências místicas, ao menos em grande parte. Ao encontro disto, Davis *et al.* (2019) constataram que quanto mais intenso fossem os efeitos místicos agudos, mais intensa seria a melhora nos sintomas depressivos e ansiosos dos respondentes. Por outro lado, não foram observadas diferenças na intensidade de experiências desafiadoras agudas entre os que reportaram ou não melhorias na depressão ou ansiedade. Ainda no mesmo estudo, aqueles que indicaram maiores taxas de significado pessoal e espiritual após o uso do 5-MeO-DMT durante a participação no grupo naturalista também reportaram evoluções nas patologias citadas. A intensidade dos efeitos positivos foi associada à idade, uma vez que a permanência de efeitos crônicos de ansiedade e depressão por maior período tempo pode atenuar os benefícios causados pelos efeitos psicoterapêuticos.

Entre os respondentes da pesquisa de Davis e colaboradores (2018), 63% reportaram sofrer com a ansiedade. Após o uso do 5-MeO-DMT, 69% destes melhoraram, 5% pioraram e, para 27%, não houve mudança. Em 2019, Davis e outros colaboradores pesquisaram 362 indivíduos participantes de um grupo naturalista que fazia uso do 5-MeO-DMT sintético, 48% (n=173) manifestaram terem ansiedade e, destes, 79% (n=136) reportaram que a ansiedade melhorou, 19% (n=33) disseram que não houve mudança e 2% (n=4) reportaram piora. Ambas os estudos foram realizados via internet, o que dificulta a mensuração de condições de uso da substância e confiabilidade nos auto-relatos; se houve *set and setting* adequado e se essa variável pode ter influenciado de alguma forma nos resultados. Outro desafio é entender quais os critérios os participantes levaram em conta ao considerar a melhora ou agravamento dos sintomas, uma vez que não houve aplicação de testes-padrão. No entanto, em ambos os trabalhos, a melhora observada foi bastante expressiva e

concomitantemente, o agravamento dos sintomas de ansiedade manifestou-se em uma parcela ínfima dos participantes, o que sinaliza para a necessidade de novas pesquisas, presenciais e com grupo controle, a fim de confirmar a eficácia aparente desse tipo de terapia alternativa.

Vale ressaltar que, aqueles que indicaram que a ansiedade havia melhorado eram, em média, 7 anos mais novos que os que expressaram piora ou sem mudança (Davis *et al.*, 2019). Esse resultado pode ser associado à permanência de efeitos crônicos de ansiedade e depressão por maior tempo nos indivíduos com mais idade, o que dificultaria a eficácia de efeitos psicoterapêuticos. Segundo os autores, essa hipótese demanda novos estudos com planejamento controlado e rigoroso.

Davis e colaboradores (2018) discorrem, ainda, sobre a escalabilidade do tratamento com 5-MeO-DMT e uma possível redução de custos associada ao tratamento se liberado ao público uma vez que a duração de seu efeito é substancialmente menor em comparação ao tratamento com psilocibina (40 minutos, comparados à 4-6 horas).

Outro aspecto interessante é a motivação para o uso do 5-MeO-DMT. Para Davis *et al.* (2018), 14% afirmaram que a utilização da substância teve como razão a cura ou tratamento psicológico. Em 2019 (Davis *et al.*), apenas 6 dos respondentes tiveram como motivação a melhora da ansiedade, especificamente. Em comparação com os resultados já mencionados anteriormente, observa-se que a melhora nos sintomas ansiosos não era o foco da grande maioria dos indivíduos, o que pode atenuar a expectativa positiva integrante do efeito-placebo, considerando que a efetividade do tratamento é constataadamente maior quando este é revelado (TEIXEIRA, 2009).

Em relação aos padrões de uso, Davis e colaboradores (2018) indicam que 55% utilizaram a substância de forma sintética, 29% de forma natural, através da

toxina do sapo *Bufo alvarius*, e 16% (n=83) através de extratos de plantas ou outras preparações botânicas, como rapé de yopo. No estudo de Uthaug *et al.* (2019) os 11 participantes inalaram o 5-MeO-DMT sintético, assim como na pesquisa de Davis *et al.* (2019). Supõe-se que a inalação da substância sintética seja a forma mais empregada, uma vez que as espécies do sapo e de plantas que contém o 5-MeO-DMT não são tão facilmente encontradas e acessíveis.

Segundo os autores (Davis *et al.*, 2019), a análise da substância sintética utilizada, via cromatografia a gás acoplada à espectrografia de massa, apontou 98-100% de pureza. Já na bufotoxina, secreção produzida naturalmente pelo *Bufo alvarius*, estima-se que em uma dose baixa, 50mg, contenha de 5 a 7mg de 5-MeO-DMT puro, quantidade capaz de produzir um efeito místico semelhante a uma dose alta de psilocibina (Barsuglia *et al.*, 2019), por um menor período de tempo. A duração do efeito varia de 20 a 40 minutos, em comparação a 4-6 horas da psilocibina (Ott, 2001), o que pode ser uma vantagem em relação às outras triptaminas, uma vez que não só o tempo de sessão é reduzido, mas também os custos associados ao tratamento.

Uthaug *et al.* (2020) demonstram que a inalação do 5-MeO-DMT foi capaz de reduzir sintomas de estresse e ansiedade em relação à linha de base, alcançando significância no 7º dia de acompanhamento. Esses resultados sugerem que o 5-MeO-DMT sintético impulsionou melhorias no afeto de em aspectos de *mindfulness*, capazes de aliviar sintomas de transtornos do humor. Logo após a primeira sessão, constatou-se moderada correlação negativa ($r=.57$) entre ansiedade e dissolução do ego. Após 7 dias, a correlação apresentou-se negativamente de forma forte ($r=.63$). Ainda no mesmo trabalho, observou-se que havia uma correlação positiva ($r=.664$; $p=.026$) entre pontuações de ansiedade e a presença de proteína-C reativa salivar, que está relacionada a processos inflamatórios ou infecciosos, o que aponta para

possíveis efeitos anti inflamatórios. Em relação a efeitos adversos, 45,5% dos participantes relataram sintomas como algum tipo de sofrimento físico, raiva, medo, pânico ou tristeza. 27,3% manifestaram algum dos sintomas no dia posterior à sessão com o psicodélico. Os autores sugerem que os sintomas são toleráveis, devido à baixa intensidade, apesar de desafiadores.

Em concordância com a pesquisa anterior, o estudo de Winne e colaboradores (2020) demonstrou que uma única dose do 5-MeO-DMT foi capaz de prevenir o comportamento associado à ansiedade em ratos jovens. O desempenho foi monitorado após injeção de salicilato de sódio diluído. Alguns desses animais (n=8) foram tratados com 5-MeO-DMT 4 dias antes do teste de campo aberto (*open field*) e demonstraram passar mais tempo no centro da arena em comparação aos que não receberam o pré-tratamento. Nos testes de ansiedade, demonstrou-se que as oscilações teta2 e gama lenta aumentam no córtex pré-frontal medial e hipocampo ventral de forma complementar. Considerando que a ansiedade é associada a quanto menor o tempo que o rato passa no centro do campo ou explorando, os resultados assinalam que o 5-MeO-DMT pode ser eficaz na prevenção de comportamento semelhante a ansiedade e aumento dessas oscilações em ratos jovens com audição normal.

Os autores que analisaram também as experiências místicas associaram à melhora a quanto mais intensa for essa experiência, além de correlacionarem positivamente também as taxas de significado espiritual e pessoal à melhora (DAVIS *et al.*, 2020). Os trabalhos analisados sinalizam que o 5-MeO-DMT pode ser alternativa eficaz ao tratamento convencional para os transtornos de ansiedade, no entanto, os estudos ainda são poucos e limitados. Ainda que o 5-MeO-DMT seja classificado como "Schedule I" pelo *Drug Enforcement Administration* (DEA), nos Estados Unidos, (Erowid, 2022), as pesquisas já existentes sugerem que a substância

seja bastante promissora no que diz respeito aos transtornos de ansiedade. No entanto, é necessário que sejam realizadas mais pesquisas em humanos, presenciais, controladas e bem planejadas a fim de compreender melhor quais as dosagens e tipos de tratamento são mais adequados.

6.2. N,N-dimetiltriptamina (DMT)

O DMT, também conhecido como "Molécula do Espírito", é um agonista serotoninérgico do tipo 2A que pode ser encontrado naturalmente em diversas plantas, como no arbusto *Psychotria viridis*, a "chacrona". Suas folhas, quando infundidas juntamente com o cipó *Banisteriopsis caapi*, "jagube" ou "mariri", dão origem ao conhecido chá de Ayahuasca, utilizado de forma ritualística por povos nativos sul-americanos (LABATE e ARAÚJO, 2002). No século passado, a ingestão da bebida passou a ser feita não somente por tribos, como as amazônicas, e *religiões ayahuasqueiras*, como o Santo Daime, mas também se expandiu para grandes centros urbanos europeus e norte-americanos (Santos, 2007). Outro modo ritualístico nativo de consumo é o "vinho da jurema" preparado a partir de cascas e raízes da *Mimosa hostilis* ou *Mimosa tenuiflora*. O DMT pode ainda ser consumido isoladamente, sendo injetado, fumado puro ou junto a uma mistura de ervas, conhecido por "changa".

A pesquisa de Lea e colaboradores (2020) observou 525 indivíduos que já haviam feito microdosagens. Destes, 75 pessoas já haviam microdosado ou estavam microdosando com o DMT naquele momento. No estudo demográfico de Rosenbaum *et al.* (2020), dos 594 participantes que faziam microdosagem apenas 25 utilizavam o DMT dessa mesma forma.

Em relação ao modo de utilização, 10 participantes assinalaram administrar o DMT através de uma caneta vaporizadora ou pipe, enquanto 3 deles preferem fumar "changa" (Lea *et al.*, 2020). Uthaug e colaboradores (2021) optaram por utilizar a substância em cápsulas de aproximadamente 20mg de DMT ou placebo, provavelmente em busca de facilitar a randomização e cegamento. Já em relação à microdosagem, a dose média relatada foi de 8 à 9 miligramas (Lea *et al.*, 2020).

Clarificando, o estudo observacional mono-cego de Uthaug e colaboradores (2021) foi realizado em 6 retiros de grupos naturalistas que faziam uso do DMT em seus rituais. Os participantes da pesquisa (n=30) consumiram ayahuasca (n=14) ou placebo (n=16). Os efeitos subjetivos foram monitorados 30 minutos antes e na manhã seguinte da sessão, através dos questionários Escala de Depressão Ansiedade e Estresse 21 (DASS-21), Inventário Breve de Sintomas 18 (BSI-18) e Questionário das Cinco Facetas de Mindfulness 15 (FFQM-15).

As classificações médias no EDI e 5D-ASC não diferiram significativamente entre os dois grupos e nem entre aqueles que tomaram 7 ou 10 cápsulas, além de terem pontuações relativamente baixas, o que pode ter ocorrido pelas baixas doses de alcalóides (DMT, harmina, harmalina) utilizadas (Uthaug *et al.*, 2021). Em estudos anteriores, as doses terapêuticas de DMT para indivíduos experientes foram classificadas como moderadas a altas, ajustadas conforme o peso corporal (Uthaug *et al.*, 2018; Dos Santos *et al.*, 2012; Valle *et al.* 2016; Dos Santos *et al.*, 2011), o que proporcionou maiores pontuações na experiência psicodélica. Os autores sugerem que a magnitude da redução dos sintomas esteja relacionada à intensidade da experiência psicodélica, embora esta não tenha se mostrado diferente em ambas condições, o que pode ter contribuído para que os participantes atingissem pontuações baixas, uma vez que, provavelmente, estes talvez necessitassem de doses maiores a fim de atingir uma experiência psicodélica mais forte (Uthaug *et al.*,

2021) e, conseqüentemente, com mais efeitos terapêuticos, como observado anteriormente.

Uthaug e colaboradores (2021) frisam que a frequência de uso da ayahuasca e ajuste de dose ainda não foram bem estabelecidos, o que pode interferir farmacologicamente devido ao uso recorrente da substância, como é o caso dos participantes da pesquisa, descritos como "experientes".

Em comparação à linha de base, as avaliações subjetivas de estresse, depressão e ansiedade tiveram pontuações menores após a cerimônia, independente do tratamento, o que sinaliza a importância do papel de aspectos não-farmacológicos, como o "*set and setting*" (UTHAUG *et al.*, 2021). Por outro lado, Rosenbaum e colaboradores (2020) apontam que, no que diz respeito à microdosagem, "*set and setting*" parecem ser menos importantes, uma vez que a intenção é evitar alterações perceptivas ou estados alterados de consciência, o que pode facilitar também os procedimentos para cegamento em futuras pesquisas.

Outro aspecto interessante avaliado pelo *Multifaceted Empathy Test* (MET) foi o aumento na empatia emocional para estímulos negativos no grupo que consumiu a ayahuasca (UTHAUG *et al.*, 2021), fator que pode ser particularmente benéfico no tratamento de doenças relacionadas ao estresse, como são os transtornos de ansiedade (LEE e ORSILLO, 2014; Morrison *et al.*, 2016).

Contribuições para a melhoria no afeto também podem ser observadas em ambientes que integram grupos de apoio (ADAMSOM e METZENER, 1988), um dos mecanismos que englobam o efeito placebo, bem como a modelação através de instruções e sugestões verbais (Bartels ET al. 2014; Kirsch, 2004), estímulo da memória (VAN OORSOUW e MERCKELBACH, 2007); abertura e receptividade à dinâmica de grupo voltado para a cura (BAKER, 2005); construção de uma preparação (*setting*) física, social e cultural (HARTOGSOHN, 2017). Além disso, a participação

repetitiva nas cerimônias ayahuasqueiras também pode estimular associações com a melhora no bem-estar, que também é experienciado mesmo no grupo placebo (UTHAUG *et al.*, 2021).

6.3 Psilocibina

A psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) é uma substância psicodélica encontrada em algumas espécies de cogumelos enteógenos e esclerócios ("trufas") dos gêneros *Psilocybe sp.*, *Stropharia sp.* e *Conocybe sp.* (FARIA, 2017). Quando ingerida, a psilocibina é desfosforilada e transformada rapidamente em psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina), seu composto farmacologicamente ativo (TITTARELLI *et al.*, 2015).

6.3.1 Microdosagem

Rosenbaum e colaboradores (2020) apontaram que, dos respondentes microdosadores (n=594), aproximadamente 28% deles utilizavam a psilocibina. Em geral, microdoses médias de 0,3g de cogumelos desidratados (em estimativa, pois não houve validação científica de composição ou dose específicas). Na pesquisa de Lea *et al.* (2020), todos os 525 indivíduos estavam microdosando no momento e 393 reportaram usar a psilocibina para microdosagem (~75%), sendo que 291 (~55%) estavam microdosando psilocibina no momento, em média 0,25 g por dose, variando de 0,1 à 0,5 gramas. A preparação dos cogumelos e trufas diversificou de pequenos pedaços (29,6%) à confecção de cápsulas (22%), trituração em pó (20,9%), entre outros (LEA *et al.*, 2020). Ainda no mesmo estudo, em relação aos benefícios relatados, 53,3% dos participantes que microdosavam apenas com psilocibina

assinalaram estar menos ansiosos que o usual, o que ocorreu em mais de 50% dos dias de microdosagem (LEA *et al.*, 2020).

A redução nos níveis de ansiedade também é descrita por Rosenbaum e colaboradores (2020) em 4,2% entre microdosadores. Efeitos negativos ou indesejáveis também foram analisados nos casos de indivíduos que usaram *apenas* psilocibina para microdosagem durante os últimos 12 meses (n=216) e 99 deles (45,8%) reportaram experienciar momentos de ansiedade nos dias de uso, ainda que não ocorresse diariamente. Os efeitos adversos são considerados uma ocorrência comum (LEA *et al.*, 2020), porém não sugerem que pessoas com ansiedade evitem fazer a microdosagem (FADIMAN e KORB, 2019). Não foram encontradas evidências que relacionam a dose à experiência de ansiedade durante a microdosagem, mas os autores sugerem que indivíduos que buscam atenuar sintomas ansiosos, provavelmente deveriam utilizar doses menores (LEA *et al.*, 2020). Além disso, os participantes que microdosaram com psilocibina tinham maior tendência a reportar como motivação primária o tratamento para depressão ou ansiedade, se comparados com aqueles que microdosaram com LSD (LEA *et al.*, 2020).

6.3.2 Ansiedade de traço

Em 2010, o estudo piloto, duplo-cego e controlado por placebo, de Grob e colaboradores analisaram doze adultos portadores de câncer em estágio avançado a fim de explorar a eficácia e a segurança do tratamento para ansiedade com uso de uma dose moderada (0,2 mg/kg; 14 mg/70 kg) de psilocibina em cápsulas. Os pacientes foram submetidos aos testes Inventário de Ansiedade de Traço-Estado (STAI) e Perfil de Estados Alterados de Consciência em 5 dimensões (5D-ASC) e monitorados por 6 meses após a última sessão. Observou-se redução sustentada na

ansiedade de traço durante o acompanhamento de 6 meses, atingindo significância 1 mês e 3 meses após a última sessão de tratamento, o que pode representar uma atenuação duradoura nos níveis de estresse e ansiedade. Em conclusão, o estudo demonstrou que o uso controlado da psilocibina pode ser uma alternativa às terapias convencionais, principalmente no que diz respeito à ansiedade existencial que acompanha pacientes com câncer em estágio avançado (GROB *et al.* 2010)

Para Ross e colaboradores (2016), os efeitos do tratamento com psilocibina para redução dos sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com câncer foram imediatos, substanciais e sustentados por até 7 semanas, com grandes diferenças referentes ao grupo controle. Essas reduções mantiveram-se significativas até o final da pesquisa, aproximadamente 8 meses depois do tratamento (ROSS *et al.*, 2016). A resposta ansiolítica foi constatada em 58% dos participantes do grupo que primeiro recebeu a psilocibina, em comparação com 14% do grupo que recebeu niacina (placebo), mensuradas através da escala *HAD A*. Após 6,5 meses de acompanhamento, quando ambos grupos já haviam sido tratados com a psilocibina, as respostas antidepressivas e ansiolíticas foram aproximadamente de 60% a 80%.

Griffiths e colaboradores (2016) também realizaram uma pesquisa com pacientes portadores de câncer a fim de compreender o papel da psilocibina em relação à ansiedade e depressão. Ambos sintomas foram reduzidos após o tratamento e os efeitos sustentaram-se até o acompanhamento, 6 meses após a última sessão. Logo após a primeira sessão, o grupo que foi tratado com 22 ou 30 mg/70 kg de psilocibina teve 52% de remissão dos sintomas e uma resposta clínica de 76%, em comparação com 12 e 24%, respectivamente, em referência ao grupo que recebeu placebo. 6 meses após o cross-over, a remissão dos sintomas depressivos e ansiosos ficou entre 63 e 50% (dose alta primeiro x placebo primeiro) e a resposta clínica entre 83 e 82% (GRIFFITHS *et al.*, 2016). Os efeitos foram acompanhados de mudanças

em relação à vida e sobre si mesmo; em relação ao humor, comportamento, efeitos sociais e espiritualidade; sustentadas por 6 meses (GRIFFITHS *et al.*, 2016).

Carhart-Harris *et al.* (2016) avaliaram que, após a sessão com a dose mais alta, 25mg / 70kg, além da sessão de dose baixa, 10 mg/70 kg, os escores de ansiedade indicaram redução significativa de uma semana a 3 meses pós-tratamento, mensurados pela escala STAI-T. No estudo de Barrett *et al.* (2020), os resultados foram similares. A dose única e alta de psilocibina (25 mg/70 kg) também acarretou diminuição da ansiedade de traço em comparação à linha de base (BARRETT *et al.*, 2020).

6.3.3 Ansiedade de estado

Em 2011, o estudo duplo-cego de Griffiths *et al.*, avaliou 18 participantes que receberam doses altas, médias e baixas de psilocibina (0, 5, 10, 20, 30 mg/70 kg), em ordem ascendente ou decrescente, acompanhados durante 14 meses após a última sessão. Todos os questionários de efeitos subjetivos demonstraram relação positiva entre dose e efeito, significativa mesmo na menor dose testada (5 mg/70 kg) (GRIFFITHS *et al.*, 2011). Os efeitos de pico foram constatados de 1 à 4 horas após a ingestão das cápsulas, sem que estes tenham sido afetados de forma diferente por conta da sequência crescente ou decrescente das doses (GRIFFITHS *et al.*, 2011). Efeitos típicos de alucinógenos, como a labilidade emocional, que incluem medo ou ansiedade, aumentaram significativamente durante as sessões conforme a elevação da dose. 39% dos participantes foram avaliados com extrema ansiedade ou medo durante a sessão (ex: medo da insanidade, sensação de estar encurralado) (GRIFFITHS *et al.*, 2011). É possível que o aumento das doses tenha sido fator essencial para que houvesse essa acentuação na ansiedade de estado, considerando

que nas doses baixas (placebo, 5, 10 mg/70 kg) isso não tenha ocorrido. Na dose de 20mg/70 kg ocorreu com apenas 1 paciente e todo o restante foi manifestado no uso da dose mais alta (30 mg/70kg) (GRIFFITHS *et al.*, 2011). Em 2011, na pesquisa de Grob *et al.* não foram relatados sintomas ansiosos transitórios e levando em consideração a dose administrada, de 14 mg/70 kg, os achados estão em concordância.

Para Ross e colaboradores (2016), 17% dos pacientes portadores de câncer relataram ansiedade transiente durante as sessões do tratamento com doses de 21 mg/70 kg, mensurada através das escalas *STAI* e *HADS-Anxiety*, o que também ocorreu no estudo de Griffiths *et al.* (2016), no qual houve manifestação de sintomas de ansiedade durante as sessões (29% dos participantes na sessão de alta dose; 15% na sessão de baixa dose), validados a partir das escalas *STAI* e *HAM-A*. Diferentemente, na sessão única de 25 mg/70 kg, empregada por Barrett *et al.* (2020), a ansiedade de estado mostrou-se significativamente menor após 1 semana. Nesse caso, em particular, após 1 mês de acompanhamento, as taxas voltaram a subir, em direção à linha de base (BARRETT *et al.*, 2020).

Similar ao estudo de Ross *et al.* (2016), Agin-Liebess e colaboradores realizaram uma pesquisa em 2020 a fim de avaliar aspectos desse tratamento em longo-prazo. 6,5 meses posteriores à dose de 21 mg/70 kg observou-se redução na ansiedade de estado, mensurada pelo *STAI-State*, a qual se manteve significativa por 4 anos e meio de acompanhamento (AGIN-LIEBES *et al.*, 2020). Em relação à linha de base, 57% dos participantes tiveram resposta ansiolítica clinicamente significativa a partir da análise do *HADS-A*. Levando em consideração os resultados obtidos no *HADS-Total*, verificou-se que 71% dos indivíduos tiveram redução no sofrimento psicológico relacionado aos sintomas de depressão e ansiedade combinados (AGIN-LIEBES *et al.*, 2020). Após o último acompanhamento, 4,5 anos depois do tratamento, 60 a 80%

dos participantes continuaram a satisfazer os critérios de remissão e resposta ansiolítica (AGIN-LIEBES *et al.*, 2020).

Ainda em 2016, no estudo de Carhart-Harris e colaboradores, foram administradas duas doses de psilocibina, separadas por 7 dias, com dosagens de 10 e 25mg, independente da massa corpórea. Os autores indicaram a presença de ansiedade transiente leve ao início das sessões, o que já era esperado entre os efeitos adversos típicos após administração da psilocibina (CARHART-HARRIS *et al.*, 2016). No estudo de Kraehenmann e colaboradores (2015) foi utilizada uma dose similar à anterior, de 11,2 mg/70 kg. A partir da análise da reatividade amigdalár e sua relação com mudanças de humor, constatou-se que a psilocibina também não aumentou ou reduziu o escore de ansiedade, avaliado pelo State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Para Grob e colaboradores (2011), também a partir da escala STAI observou-se diminuição substancial porém não-significativa na ansiedade de estado 6 horas após a administração de 14mg/70kg psilocibina e elevação modesta porém também não-significativa no sexto mês de acompanhamento, o que pode ter relação com agravamento de estados de saúde dos pacientes portadores de câncer.

6.3.4 Experiência mística e religiosidade

É interessante observar que, no estudo de Griffiths *et al.* (2011) nenhum dos dois voluntários que tiveram ansiedade sustentada por maior tempo durante a sessão de dose alta (30 mg/70 kg) tiveram uma experiência mística completa. O voluntário que teve ansiedade mantida por maior tempo também teve a menor classificação de experiência mística após a sessão. No entanto, essas "lutas psicológicas", medo/ansiedade e delírios, em geral, não afetaram as avaliações de experiências místicas completas. A exemplo disso, 71% dos participantes que reportaram medo

extremo, insanidade ou sensação de estarem presos, demonstraram ter tido uma experiência mística completa (GRIFFITHS *et al.*, 2011). Ross e colaboradores (2016) descreveram a experiência mística como um dos mediadores a transmitir os efeitos da psilocibina à mudanças nos sintomas de ansiedade e depressão. Agin-Liebess e colaboradores (2020), não constataram essa relação, o que pode ter-se sucedido em razão de metade da amostra ter sido reduzida em decorrência de mortes ou agravamento dos estados de saúde dos participantes. Ainda sim, os autores frisam que esse é um importante tema a ser explorado tendo em vista os resultados obtidos anteriormente, além das conclusões à que chegaram outros estudos, correlacionando a intensidade da experiência mística facilitada pela psilocibina à melhorias terapêuticas (AGIN-LIEBES *et al.*, 2020).

Na pesquisa de Griffiths e colaboradores (2011), a subescala "religiosidade" avaliada pelo questionário *Death Transcendence Scale*, que analisa o senso de continuidade após a morte, demonstrou aumento significativo tanto um mês quanto 14 meses após a última sessão do tratamento, o que pode ser relevante para os efeitos paliativos no tratamento de ansiedade em pacientes terminais. Em conclusão, o estudo demonstrou que a dose-dependente de psilocibina ocasiona experiências místicas e tem efeitos positivos no comportamento, humor e modo de agir (GRIFFITHS *et al.*, 2011). Outra medida avaliada por essa mesma escala foi a "ansiedade relativa à morte", a qual não houve redução significativa à curto prazo no estudo de Ross *et al.* (2016), com 21 mg/70kg, porém apresentando melhora expressiva na classificação "atitudes e adaptações relacionadas à morte", favorável à manutenção do bem-estar em fase paliativa. Posteriormente, ainda relatando o mesmo estudo, Agin-Liebess e colaboradores (2020), o que inclui o filantropo Stephen Ross, mencionado anteriormente, constataram reduções significativas na ansiedade relacionada à morte à médio e longo prazo, nos acompanhamentos posteriores de 6,5

meses, 3,2 anos e 4,5 anos; o que pode ser favorável no tratamento de pacientes com câncer terminal. Smigielski e colaboradores (2019) constataram que a psilocibina é uma ferramenta para redução da ansiedade existencial, por meio de mudanças associadas à valorização da morte. Os sentidos de sacralidade e inefabilidade, possibilitados pela experiência espiritual, contribuem para o bem-estar do indivíduo (SMIGIELSKI *et al.*, 2019).

6.3.5 Outros aspectos

Em relação à escala 5D-ASC, a pesquisa de Grob e co-autores (2010) demonstrou efeitos menores mas ainda significativos na "dissolução ansiosa do ego". Na subescala "desrealização ansiosa", não foram constatadas diferenças notáveis (GROB *et al.*, 2010). Baseando-se na mesma ferramenta avaliativa, Smigielski e colaboradores (2019) também não observaram diferenças entre os grupos de controle e de tratamento (dose de aproximadamente 22 mg de psilocibina) no que se refere à ansiedade, uma das subescalas da "dissolução ansiosa do ego". Os sintomas ansiosos tiveram escore médio de 3%, variando de 0 a 10%, taxas relativamente baixas e que sugerem que os efeitos de pico sejam bem tolerados (SMIGIELSKI *et al.*, 2019). Grob *et al.* (2010) pontuam que não houveram relatos de ansiedade grave ou "bad trips" durante as sessões. Eventos adversos, como episódios de psicose prolongada, hospitalização psiquiátrica ou adicção após o tratamento, também não foram constatados (GROB *et al.*, 2010; CARHART-HARRIS *et al.*, 2016; ROSS *et al.*, 2016; GRIFFITHS *et al.*, 2016; SMIGIELSKI *et al.*, 2019). Carhart-Harris e colaboradores (2016) frisam, ainda, que a substância não é associada a comportamentos compulsivos em animais ou seres humanos e tem perfil de toxicidade favorável.

Durante as sessões coordenadas por Griffiths *et al.* (2011) os efeitos de ansiedade/medo demonstraram imprevisibilidade, o que sugere que haja um risco potencial na recomendação de dose de reforço se administrada pouco depois da dose inicial se os efeitos forem menores que o esperado. Os autores alertam para a possibilidade de que esses efeitos resultem em comportamento perigoso, havendo, portanto, necessidade de uma pré-seleção rigorosa dos pacientes aptos ao tratamento, bem como uma supervisão atenta durante as sessões (GRIFFITHS *et al.*, 2011). Carhart-Harris e colaboradores (2016) frisam que é imprescindível a retirada de medicamentos antidepressivos previamente ao tratamento com psilocibina, o que deve ser feito com máxima cautela.

Em relação à durabilidade dos efeitos da psicoterapia-assistida por psilocibina e a rapidez com que os efeitos surtem representam uma estratégia em potencial para a ideação suicida (Agin-Liebes *et al.*, 2020). É possível que o aspecto desafiador (BARRETT *et al.* 2016) e as experiências de ruptura emocional (ROSEMAN *et al.* 2019) também tenham papéis influentes nas mudanças constatadas a longo prazo após a psicoterapia assistida por psilocibina.

No que diz respeito aos efeitos de expectativa em relação à psilocibina, a fim de minimizá-los, Griffiths e colaboradores (2016) estruturaram a pesquisa de forma a facilitar o cegamento, através, por exemplo, da utilização de uma dose baixa como placebo (1 ou 3 mg/70 kg) e administração de psilocibina em apenas uma das duas sessões, fatores desconhecidos tanto pelos participantes quanto pelos monitores. Barrett e co-autores (2020) também discutiram brevemente a possibilidade de efeitos de expectativa em razão da natureza aberta do estudo e falta de um grupo de controle.

Alguns estudos discutiram a interferência de variáveis que possam ter um papel importante na redução ansiedade transiente, como ocorreu na pesquisa de Smigielski *et al.* (2019), realizada em um retiro meditativo. O treinamento de *mindfulness* e as

sessões meditativas são atividades que contribuem para o relaxamento do indivíduo e auxiliam no amortecimento do sofrimento emocional (SMIGIELSKI *et al.*, 2019), o que impacta indiretamente tanto na ansiedade de estado quanto na ansiedade de traço, caso essas práticas sejam feitas de forma regular. A conexão social e o ambiente de apoio viabilizados pelo retiro também podem ser um fator de contribuição para os resultados positivos obtidos (SMIGIELSKI *et al.*, 2019). É possível que o contexto terapêutico seja um fator crucial para a eficácia dos resultados a serem atingidos. Agin-Liebes e colaboradores (2020) acreditam que uma experiência isolada com psilocibina não necessariamente entrega benefícios terapêuticos, sendo necessário que haja o ambiente clínico, com a garantia de profissionais capacitados para conduzir o tratamento. É evidente a necessidade de melhor compreensão dos efeitos relacionados à psicoterapia utilizada nos estudos, considerando que o suporte ao indivíduo é feito antes, durante e após as sessões, o que pode interferir nas variáveis da pesquisa em razão do estímulo relativo à criação de um ambiente terapêutico positivo. Para os trabalhos futuros, Ross *et al.*, (2016) e Carhart-Harris *et al.* (2016) indicam que há demanda para determinar qual o papel desses fatores, com análise separada das contribuições da psilocibina *versus* suporte psicoterapêutico.

6.4 Dietilamida do ácido Lisérgico (LSD)

Assim como na psicoterapia tradicional, no tratamento psicoterapêutico assistido por LSD há desenvolvimento de mecanismos como a facilitação do acesso às emoções, mitigação de memórias traumáticas, ab-reação e catarse, e facilitação de insights intelectuais e emocionais (GASSER *et al.*, 2014b apud GROF, 1980; LEUNER, 1981). Gasser e colaboradores (2014b) distinguem os efeitos da dietilamida do ácido lisérgico no contexto psicoterapêutico em três âmbitos. Primeiramente, a

experiência cognitiva, marcada por pensamentos bastante lúcidos e percepções alteradas, como uma nova perspectiva para problemas antigos e relacionamentos. Em segundo lugar, a experiência psicodinâmica, assinalada pelo surgimento de informações que haviam sido excluídas da consciência e representação simbólica de conflitos, ab-reação e catarse como revivência do passado. Por último mas não menos importante, o pico da experiência psicodélica, caracterizado pela perda do senso de si mesmo e transcendência positiva do ego; perda da noção de tempo e espaço; sentimento de admiração e reverência e novos *insights* significativos (GASSER *et al.*, 2014b). Segundo Pahnke *et al.* (1970) e Richards *et al.* (1977), essas dimensões do tratamento com abordagem psicodélica podem contribuir para os efeitos terapêuticos promovidos por esse tipo de terapia.

Em relação às práticas de microdosagem, o estudo de Rosenbaum *et al.* (2020) constatou que a presença de transtornos de ansiedade foi observada em 35% dos não-microdosadores, em comparação a 26% dos microdosadores. Considerando-se a estimativa de 31,1% de adultos estadunidenses (local de realização da pesquisa) que experienciaram algum transtorno de ansiedade durante a vida (NCS, 2017), seria uma prevalência 5% maior em comparação àqueles que praticam microdosagem, segundo o estudo. Tanto para Rosenbaum e colaboradores (2020) como para Lea e seus associados (2020), observou-se que a dose média utilizada era de 13µg. Dos participantes na pesquisa de Lea *et al.* (2020), 54,9% escolheram fazer a microdosagem utilizando a substância dietilamida do ácido lisérgico, uma porcentagem pouco menor à encontrada por Rosenbaum *et al.* (2020): 59,3%. Outro aspecto interessante é que, na amostra analisada por Rosenbaum e seus colaboradores (2020), constatou-se que as chances de reportar o uso recente recreativo foi aproximadamente 5 vezes maior entre os usuários que utilizam LSD/psilocibina em microdoses, em comparação com aqueles que não fazem

microdosagem. Os autores ressaltam, ainda, que as expectativas positivas em relação à microdosagem podem ser maiores quando o indivíduo já tem experiências prévias com as substâncias, mesmo que de forma recreativa (ROSENBAUM *et al.*, 2020).

No que concerne ao tratamento com doses altas da substância em uma ou poucas sessões, Gasser e colaboradores (2014a) realizaram um estudo clínico com indivíduos portadores de doenças com risco de vida, no qual foram utilizadas duas doses de 200 µg, sendo 20 µg como placebo ativo. A ansiedade de estado, ligada a um estado emocional transitório e relacionada a eventos ansiogênicos específicos, diminuiu significativamente após 2 meses do tratamento, mantendo-se estável em 12 meses de acompanhamento. Em contraste, todos os participantes que receberam placebo manifestaram aumento na ansiedade de traço, na qual ocorre uma tendência maior em perceber situações como ameaçadoras, de forma desproporcional. Ainda na mesma pesquisa, houveram relatos de ansiedade, de forma moderada, em 22,7% dos participantes, ao passo que, para aqueles que receberam placebo, essa porcentagem foi maior que o dobro: 50% (GASSER *et al.*, 2014a). Em conclusão, os autores apontaram que as duas doses experimentais foram eficientes na atenuação da ansiedade e manutenção dos resultados tanto no tratamento cego quanto após a revelação (GASSER *et al.*, 2014a).

Dez dos participantes concordaram em fazer parte de uma análise qualitativa dos efeitos subjetivos, coordenada também por Peter Gasser e seus colaboradores, no mesmo ano. Nove destes foram entrevistados a fim de comparar os resultados com aqueles obtidos na escala STAI, relatados anteriormente. 77,8% reportaram redução nos sintomas ansiosos, em concordância com os dados anteriores, além de manifestarem sensações de relaxamento e mais paciência nas relações intra e interpessoais (GASSER *et al.*, 2014b). Outro dado notório foi que aproximadamente 80% dos respondentes experienciaram menos medo relacionado à morte e quase

70% apontaram melhora na qualidade de vida, o que pode auxiliar no processo de redução da ansiedade e otimização dos cuidados paliativos (GASSER *et al.*, 2014b).

Schmid e Liechti (2018) também investigaram os efeitos da administração da mesma formulação e dose de 200µg de LSD utilizada no estudo clínico de Gasser *et al.* (2014a,b). Todavia, o psicodélico foi utilizado em apenas uma das duas sessões e placebo na outra. Na escala 5D-ASC, a dimensão "Dissolução Ansiosa do Ego", composta por 21 itens, investigou a desintegração egóica e o fenômeno de perda do autocontrole relacionados à ansiedade (SCHMID e LIECHTI, 2018). Não houveram alterações significativas. Em relação à linha de base, a escala STAI também não demonstrou mudanças na ansiedade de traço, o oposto do que ocorreu no estudo de Gasser *et al.* (2014a), nas taxas de ansiedade associada a doenças com risco de vida. Em relação às experiências místicas agudas, houve aumento nos escores avaliados pelas escalas *Mysticism Scale (MS)* e *Mystical Experience Questionnaire (MEQ)* em 1 e 12 meses de acompanhamento, similar aos resultados obtidos no tratamento com uma dose de psilocibina (BARRETT *et al.*, 2015; GRIFFITHS *et al.*, 2006, 2011). Em suma, o estudo de Schmid e Liechti (2018) observou que o tratamento com 200µg de LSD não produziu mudanças relevantes nos traços de personalidade, apesar de terem sido observadas melhoras no bem-estar e satisfação em relação à vida.

Holze e seus colaboradores (2020) também analisaram os efeitos da dose de 200 µg, além das doses de 100 µg, 50 µg e 25 µg. Também foi utilizada a ketanserina ou um placebo psicologicamente inativo. As sensações positivas foram aumentadas em todas as doses, desde a mais baixa, o que indica que 25µg pode ser considerada uma "minidose" e não "microdose", em razão das alterações subjetivas agudas. A partir da dose de 50 µg, foram manifestadas alterações visuais e sinestésicas, bem como a "dissolução do ego", que cresceu conforme a dose. É interessante observar que os efeitos positivos máximos ocorreram com a dose de 100 µg, sem diferença

significativa para a dose mais alta. 6h após a ingestão da dose de 200 µg houve aumento do fator BDNF no sangue, o que pode ser uma das causas para os efeitos antidepressivos do tratamento. A partir das escalas 5D-ASC e *Adjective Mood Rating Scale* (AMRS), observou-se que a dose mais alta foi a única que produziu ansiedade significativa, em comparação com placebo, com o pico de ansiedade entre 3 e 6 horas após a ingestão. No entanto, essa quantidade também produziu significativamente maior dissolução do ego em comparação com 100 µg.

Holze *et al.* (2020) sugerem que a dose de 100 µg possa ser a mais adequada para o tratamento de depressão e ansiedade, uma vez que provoca menores taxas de ansiedade durante as sessões e maiores escores na dimensão "Oceanic Boundlessness" do 5D-ASC, fatores diretamente ligados à maior eficácia do tratamento. A dose de 50 µg também produziu mudanças positivas no humor, sem ansiedade e com indução moderadamente intensa e predominantemente positiva da experiência psicodélica. É possível que essa dose (50 µg) seja adequada àqueles que não tiveram experiência prévia com psicodélicos ou indivíduos muito sensíveis aos efeitos.

Preller e colaboradores (2018) também utilizaram o questionário 5D-ASC, porém em três condições: 1) LSD; 2) placebo; 3) LSD + ketanserina. A análise retrospectiva, 720 minutos depois da última sessão, demonstrou aumento em todas as escalas de efeitos subjetivos para a sessão com 100µg de LSD, em comparação às sessões com placebo ou LSD + ketanserina, exceto nas escalas experiência espiritual e ansiedade, que não atingiram significância. Não houve diferenciação nas escalas em relação às condições de placebo ou LSD + ketanserina. A ketanserina previniu a maioria das alterações neurobiológicas induzidas pelo LSD em razão de suas propriedades altamente antagonistas do receptor 5-HT_{2A} (PRELLER *et al.*, 2018). No estudo de Holze *et al.* (2020), ao ocupar o sítio de ligação dos receptores,

a ketanserina também inibiu os efeitos do psicodélico clássico, indicando que, para que estes ocorram, é necessário que os receptores serotoninérgicos estejam livres. Preller *et al.*, (2018) demonstraram também que os participantes em estado psicodélico induzido pelo LSD, quando dispõem de conectividade da rede somatomotora aumentada, manifestam efeitos subjetivos maiores.

Gasser e colaboradores (2014b) apontam que o enfraquecimento do ego, a intensificação da afetividade e alteração de perspectiva ocasionados pelo agonista 5-HT_{2A} podem ser causados por mecanismos de ação neurobiológicos, tais como o aumento do fator neurotrófico cerebral BDNF, proteína envolvida em mudanças físicas e funcionais do cérebro, além de formação de novos neurônios (neurogênese). Aparentemente, essa é uma das razões pelas quais os efeitos psicológicos de alguns alucinógenos, como o LSD, são sustentados (VOLLENWEIDER e KOMETER, 2010).

Gasser *et al.* (2014a), Schmid e Liechti (2018), frisam que não houveram eventos adversos graves, emergências médicas ou psiquiátricas que necessitassem de hospitalização. Apenas um paciente relatou ter problemas ao dormir e sonhos mais vívidos no acompanhamento de 1 mês (SCHMID e LIECHTI, 2018). Assim como no estudo de Schmid e Liechti (2018), não foram listados problemas psicológicos graves resultantes do tratamento, nem *flashbacks* durante os 12 meses de acompanhamento (GASSER *et al.*, 2014b). Apesar de os indivíduos do grupo experimental (n=18) terem relatado mais tipos de eventos adversos, a grande maioria destes cessaram conforme o efeito do LSD diminuiu. Apenas 6 pessoas relataram que estes eventos teriam perdurado até o dia seguinte, porém com severidade classificada entre leve, sendo maioria, e moderada (GASSER *et al.*, 2014a). Os relatos de dificuldades iniciais temporárias associadas aos efeitos do LSD, como alteração no autocontrole e emoções intensas, em números, são comparáveis à psicoterapia sem o uso do LSD (Gasser *et al.* 2014b). Para Holze *et al.* (2020), também não foram observados

grandes efeitos fisiológicos que fossem prejudiciais aos indivíduos, adultos saudáveis. Efeitos adversos leves foram percebidos nas doses a partir de 100 µg. Efeitos adversos leves foram percebidos nas doses a partir de 100 µg. É necessário mencionar que as experiências intensas provocadas pela substância podem ser difíceis para o paciente, o que ressalta ainda mais a importância do ajuste da dose, bem como um "*set and setting*" adequado.

Hutten e colaboradores (2020) também testaram algumas doses (5, 10 e 20 µg) a fim de analisar qual a menor dose necessária para alterar o humor e aspectos cognitivos, com a utilização também de um grupo controle. Em relação à ansiedade, dois testes foram aplicados: 5D-ASC e *Profile of Mood States* (POMS). No primeiro, observou-se aumento da ansiedade conforme a dose, porém sem significância em relação ao placebo. A segunda escala constatou um aumento nos sintomas ansiosos já na dose de 5 µg e também na de 20 µg, porém, nessa dose maior o aumento foi de apenas 1% em relação ao máximo da escala, ou seja, não demonstrou ser suficiente para interferir em outras atividades. Apesar de revelar efeitos negativos, como a ansiedade, em baixas doses, o estudo também corroborou a hipótese de que haveriam efeitos benéficos no humor e cognição, sendo notáveis a partir de 5 µg e mais aparentes em 20 µg. Houve melhora no desempenho cognitivo que requereu processamento cognitivo limitado e atenção sustentada, o que estimula linhas de pesquisa para pacientes que sofrem de TDAH (HUTTEN *et al.*, 2020). É interessante observar que houve grande variabilidade nas concentrações sanguíneas de LSD em baixas doses, o que pode ter influenciado nas diferentes percepções de efeitos subjetivos e cognitivos, salientando a necessidade de estudos futuros que analisem os parâmetros biológicos da variação interindividual em respostas comportamentais.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos observou-se uma intensificação na prevalência de transtornos de ansiedade e depressão. No primeiro ano de pandemia do COVID-19, os casos aumentaram em 25% no mundo inteiro (WHO, 2022). Esse cenário, somado ao agravamento do estresse e à ineficiência dos tratamentos farmacêuticos convencionais, demanda investigação e desenvolvimento de técnicas terapêuticas mais rápidas e mais eficazes. À exemplo disso, as terapias assistidas por psicodélicos têm ganhado espaço nas pesquisas científicas devido ao curto tempo de tratamento e eficácia, até mesmo para pacientes considerados resistentes aos tratamentos habituais (SCHENBERG, 2018). O crescente amadurecimento na política (FADIMAN, 2011) no que diz respeito às pesquisas que envolvem psicodélicos está relacionado também à ausência de sintomas de abstinência nesses tratamentos, os quais podem ocasionar tanto efeitos fisiológicos como irritabilidade, insônia excessiva (CARLINI, 2011), sintomas neurológicos e motores (O'MALLEY e O'MALLEY, 2020), entre outros; além de efeitos sociais, como afastamento no trabalho e prejuízo em relações interpessoais.

Com a reprodução do Experimento da Sexta-feira Santa em 2006, por Roland Griffiths, o fenômeno conhecido como "renascimento dos psicodélicos" ganhou força. Desde então, o número de pesquisas relacionadas ao potencial terapêutico dos psicodélicos tem aumentado exponencialmente anos após ano, como pôde ser observado nesta revisão, na qual mais da metade dos trabalhos examinados aqui foram publicados nos últimos cinco anos. O levantamento de pesquisas acerca do

tema "psicodélicos e ansiedade" resultou em uma análise detalhada de 22 artigos, selecionados acuradamente, atendendo à metodologia enunciada.

Referente aos objetivos específicos propostos anteriormente, se faz necessário que a análise seja feita para cada um dos quatro psicodélicos clássicos aqui avaliados, lembrando que não foram encontrados estudos que avaliassem a quinta substância do grupo, mescalina, em sua relação com os transtornos de ansiedade.

Em relação à eficácia do 5-MeO-DMT, os autores indicam que houve melhora nos sintomas de ansiedade e depressão para a grande maioria dos indivíduos, saudáveis ou portadores de alguma patologia psiquiátrica (DAVIS *et al.*, 2019; DAVIS *et al.*, 2020). No acompanhamento, após uma semana também foram percebidas reduções significativas nos sintomas ansiosos e de estresse (UTHAUG *et al.*, 2020). Winne e colaboradores (2020) indicam que o 5-MeO-DMT foi capaz, também, de prevenir o comportamento ansioso com uma dose única da substância. Além de possíveis efeitos inflamatórios (UTHAUG *et al.*, 2020), sugere-se que o 5-MeO-DMT tenha perfil seguro e de baixo risco à saúde, além de baixas taxas de adicção e consumo repetido (DAVIS *et al.*, 2019; DAVIS *et al.*, 2020). Os possíveis efeitos adversos do tratamento com a substância foram relatados como sendo de baixa intensidade. Apesar de se revelarem desafiadores, os efeitos causados pela molécula são esperados, similares às outras triptaminas (DAVIS *et al.*, 2018), e bem tolerados. Geralmente os sintomas são leves ou moderados e costumam cessar em pouco tempo.

Para Uthaug e colaboradores (2021), ainda não há conclusão sobre os efeitos ansiolíticos do DMT. Apesar de os sintomas de ansiedade, depressão e estresse terem sido reduzidos, essa melhoria ocorreu de forma similar tanto no grupo de

tratamento quanto no grupo placebo, o que fomenta a discussão acerca da contribuição de fatores não-farmacológicos na experiência psicodélica. Os autores destacaram, ainda, a relação entre a intensidade da experiência psicodélica e a magnitude de redução dos sintomas; discussão que já havia sido feita em estudos anteriores, tanto no tratamento com ayahuasca (PALHANO-FONTES *et al.*, 2019; UTHAUG *et al.*, 2018), quanto com 5-MeO-DMT (UTHAUG *et al.* 2019), entre outros. Efeitos adversos não foram mencionados.

De forma geral, os estudos analisados indicam que a psilocibina pode ajudar na melhora do humor e comportamento e impulsionar mudanças psicossociais positivas (KRAEHEMANN *et al.*, 2015; GRIFFITHS *et al.*, 2016; GROB *et al.*, 2010; ROSS *et al.*, 2016), além de diminuir os sintomas depressivos (GRIFFITHS *et al.*, 2016; ROSS *et al.*, 2016; AGIN-LIEBES *et al.*, 2020). Foram observadas reduções sustentadas no que concerne à ansiedade de traço (BARRETT *et al.*, 2020; CARHART-HARRIS *et al.*, 2016; AGIN-LIEBES *et al.*, 2020; ROSS *et al.*, 2016) e ansiedade relativa à morte (GRIFFITHS *et al.*, 2016.; GROB *et al.*, 2010; AGIN-LIEBES *et al.*, 2020), o que é particularmente relevante para efeitos paliativos em pacientes portadores de doenças terminais. Alguns autores pontuam que a intensidade da experiência mística está diretamente relacionada aos efeitos terapêuticos que ocasionaram mudanças positivas, como redução de sintomas ansiosos e depressivos e melhora na qualidade de vida (GRIFFITHS *et al.*, 2011; GRIFFITHS *et al.*, 2016; ROSS *et al.*, 2016). O contexto terapêutico e outras ferramentas, como meditação e *mindfulness*, foram mencionados em alguns dos trabalhos que buscaram entender qual a interferência desses recursos nos efeitos subjetivos apresentados. Quanto a esse aspecto, os resultados foram inconclusivos e torna-se evidente a necessidade de pesquisas que sejam capazes de analisar essas

questões em específico, a fim de afunilar o entendimento acerca dos efeitos subjetivos ocasionados pelo psicodélico (SMIGIELSKI *et al.*, 2019; AGIN-LIEBES *et al.*, 2020.; CARHART-HARRIS *et al.*, 2016).

Ainda em relação à psilocibina, não houveram relatos de efeitos adversos graves, adicção ou abuso da substância posteriormente às sessões. Alguns sintomas como náuseas, medo, ansiedade transiente e desconforto físico foram relatados mas, assim como o esperado, cessaram após a sessão ou, em poucos casos, duraram no máximo até o dia seguinte (GRIFFITHS *et al.*, 2016; GRIFFITHS *et al.*, 2011; CARHART-HARRIS *et al.*, 2016; ROSS *et al.*, 2016). Apesar de desafiadores, esses efeitos negativos foram leves e naturalmente tolerados. Agin-Liebess e colaboradores (2020) indicam que a rapidez dos resultados obtidos através da terapia assistida por psilocibina pode ser uma grande aliada na prevenção de comportamentos suicidas.

Os autores que analisaram as terapias assistidas pela dietilamida do ácido lisérgico (LSD) destacaram efeitos de facilitação ao acesso à emoções, sentimentos e insights importantes, o que pode agilizar o processo terapêutico, em comparação à medicação farmacêutica usual. No entanto, fica evidente que os efeitos medicinais dos tratamentos diferem em muito, a depender da dosagem. Em microdoses, foram observados, clinicamente, efeitos positivos no humor mas também aumento da ansiedade transiente (HUTTEN *et al.*, 2020). Já as pesquisas feitas via internet indicaram obtenção de melhora na ansiedade com microdosagens, ainda que com a presença de sintomas ansiosos no dia ou posteriormente à dose e sem validação de métodos (LEA *et al.*, 2020). Fica explícita, portanto, a necessidade de mais estudos clínicos que contemplem as diversas formas de tratamento com diferentes microdosagens, uma vez observado que doses pequenas também podem surtir efeitos positivos no humor e auxiliar na qualidade de vida como um todo (HUTTEN *et*

al., 2020). Em baixa dosagem, 50ug, também foram observados efeitos substanciais positivos, porém sem sintomas ansiosos, o que parece ser interessante para o tratamento de pacientes que sejam sensíveis ao LSD ou que não tenham familiaridade com a substância (HOLZE *et al.*, 2020).

Especula-se que a dose de 100µg seja a mais adequada e eficaz para o tratamento de ansiedade e depressão (HOLZE *et al.*, 2020). A dose de 200µg ainda é controversa. Parece ser inadequada para pacientes sem comorbidades com risco de vida iminente por produzir maior ansiedade significativa durante a sessão, apesar de maior dissolução do ego e melhorias evidentes no comportamento, efeitos sociais e humor positivo (SCHMID *et al.*, 2017; HOLZE *et al.*, 2020). No entanto, para indivíduos portadores de doenças terminais, essa dosagem revelou-se bastante eficaz na redução dos sintomas ansiosos e aumento da qualidade de vida, efeitos sustentados por 1 ano (GASSER *et al.*, 2014a, 2014b).

Os estudos analisados indicam que não houveram manifestações de reações adversas severas ou *flashbacks*. Alguns pacientes relataram irritabilidade, sonhos mais vívidos ou dificuldade para dormir no dia seguinte ao tratamento. Um pequeno aumento da ansiedade durante as sessões já era esperado devido aos achados observados na literatura anterior mas, assim como no tratamento com outros psicodélicos clássicos, mostrou-se tolerável e efêmero. A intensificação de pensamentos e emoções pode ser desafiadora e são essas dificuldades temporárias que podem gerar novas perspectivas e ajudar a reduzir rumações de pensamento ego-centradas (GASSER *et al.*, 2014a). Em comparação com o MDMA (N-metil-3,4 metilenodioximetanfetamina), por exemplo, Holze e colaboradores pontuam, ainda, que o LSD tem um perfil de segurança física mais favorável (HOLZE *et al.* 2020b *apud*

HOLZE *et al.*, 2020a; VIZELI e LIECHTI, 2017 *apud* HOLZE *et al.*, 2020a), apesar de maiores efeitos psicotr3picos (HOLZE *et al.*, 2020a).

Durante a revis3o foram encontrados alguns obst3culos e um deles 3 a quantidade diminuta de estudos que fizessem a correla3o entre as subst3ncias e a ansiedade, destacando-se os trabalhos que analisaram o 5-MeO-DMT (quatro); e o DMT (um). Das quatro pesquisas com 5-MeO-DMT, tr3s foram estudos transversais realizados atrav3s de question3rios disponibilizados na internet, o que implica em falta de controle de vari3veis, como interpreta3es textuais, auto-relatos (doses, frequ3ncias, qualidade da subst3ncia, efeitos, etc.), vi3s de recorda3o retrospectiva de experi3ncias e seletividade na amostra, uma vez que os usu3rios que escolheram n3o responder ou n3o tinham conhecimento sobre a pesquisa possam ter padr3es de uso e vis3es diferentes das apresentadas (DAVIS *et al.*, 2019). Em uma ocasi3o ocorreu doa3o de valores a um centro de pesquisa de psicod3licos ao inv3s do incentivo monet3rio individual. Em refer3ncia a estes, a falta de testes-padr3es para mensurar a ansiedade tamb3m implica em uma limita3o do estudo. As outras duas pesquisas com 5-MeO-DMT foram realizadas em laborat3rio, sendo uma amostra de camundongos e a outra, humanos adultos. 3 necess3rio considerar, tamb3m, a possibilidade de respostas tendenciosas nas pesquisas feitas com humanos.

Foi percept3vel tamb3m a aus3ncia de grupo-placebo nos estudos cl3nicos com humanos, o que segundo Gasser e colaboradores (2014a) 3 uma decis3o 3tica, pois seria problem3tico manter esse grupo por um prazo relativamente longo, sobretudo se a amostra for composta por indiv3duos com risco de vida iminente, o que poderia ir de encontro 3 lei vigente. Essa quest3o poderia ser melhor examinada de forma a aprimorar a base comparativa para avalia3o da efic3cia medicamentosa dos psicod3licos cl3ssicos. A quantidade reduzida de pessoas ou animais utilizados nas

pesquisas também pode ser, de certa forma, problemática. A amostra pequena foi uma limitação comentada pela grande maioria dos autores. É possível que esses trabalhos esbarrem em questões éticas, o que implica preferencialmente em esgotar outros recursos para estruturação da pesquisa. Ainda que o tema desses estudos tenha uma regulamentação rígida, fica clara a necessidade de pesquisas clínicas que abranjam uma amostra de tamanho maior a fim de garantir comparações dos benefícios, detectar associações e evitar falsos-positivos. A amostra dos estudos revelou-se ,também, pouco generalizada: composta majoritariamente por homens brancos, heterossexuais e falantes da língua inglesa. A última característica mencionada já é previsível uma vez que os trabalhos realizados em inglês usualmente têm maior alcance.

Griffiths e colaboradores (2016) questionam a garantia de inatividade farmacológica das substâncias utilizadas nas sessões do grupo controle de seu trabalho, uma vez que, mesmo em pequenas doses, pode ser que surjam efeitos fisiológicos. Por outro lado, Smigielski e autores (2019) discutem o uso do placebo inativo, que pode ter gerado reconhecimento da utilização do psicodélico ou não durante a sessão, facilitando a ocorrência de sugestibilidade. Pode ser que isso tenha ocorrido também com indivíduos que tinham algum conhecimento prévio dos efeitos dos psicodélicos utilizados. Os métodos de cegamento envolvendo psicodélicos precisam ser repensados, pois são fundamentais para garantir a imparcialidade e evitar respostas tendenciosas.

O suporte psicológico utilizado em todas as pesquisas com humanos é também fator limitante no sentido de dificultar a identificação se os efeitos subjetivos positivos foram causados pela substância ou pela psicoterapia, considerando que a quantidade da amostra que nunca teve nenhum tipo de apoio terapêutico, o que não

é incomum atualmente. Diante da metodologia proposta, percebe-se que as limitações observadas são bastante específicas em razão de o tema conter restrições éticas. No entanto, com a legalização de tratamentos com psicodélicos e também a sua descriminalização, em alguns locais, é provável que as instituições de controle governamentais abram cada vez mais espaço para esse tipo de pesquisa. É possível que esse fator contribua para a flexibilidade na modelação de *designs* de pesquisas futuras que melhor se adequem aos objetivos propostos, de forma mais eficaz e mais rápida.

Observando o panorama geral desta revisão, entende-se que são necessários estudos que focalizem outros aspectos específicos relacionados aos psicodélicos clássicos, como observação de pacientes em outros ambientes; análise de fatores genéticos relacionados ao metabolismo de cada substância e à ligação do receptor além da investigação da relação entre concentração sanguínea da substância associada à performance cognitiva. Outro ponto também importante seria compreender melhor a variação de efeitos cognitivos entre as substâncias aqui analisadas, o porquê cada uma delas produz fenômenos diferentes no corpo humano. Rosenbaum e colaboradores (2020) pontuam ainda que o design dessas pesquisas deveria ter maior semelhança aos ensaios de novas farmacoterapias, ao invés de focalizar o *set & setting*.

Apesar da literatura científica acerca do tema não ser exatamente abundante, é possível perceber que essas alternativas aos tratamentos tradicionais que, em parte da população não surtem efeitos ou têm efeitos adversos indesejados, têm grande potencial terapêutico. Não é raro encontrar grupos naturalistas que se utilizam dessa ferramenta como parte da busca pela cura espiritual ou como forma de redução de sintomas depressivos ou ansiosos. Os trabalhos aqui apresentados indicam que as

experiências místicas causadas pelos psicodélicos clássicos estão correlacionadas positivamente aos efeitos terapêuticos, principalmente sobre o humor e qualidade de vida em geral. É de suma importância que o percurso dos estudos que avaliam a eficiência e segurança das terapias com psicodélicos clássicos tenha sido discutido detalhadamente. O direcionamento de futuras pesquisas tem o intuito de agilizar e facilitar o desenvolvimento de um novo modelo terapêutico capaz de beneficiar milhares de indivíduos. Esta revisão contribuiu para a visualização nítida da trajetória do desenvolvimento de ferramentas que propiciem a redução dos sintomas de ansiedade e contribuam para o bem-estar de milhões de brasileiros e da sociedade global.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMSON, S.; METZENER R. (1988) **The nature of the MDMA experience and its role in healing, psychotherapy and spiritual practice.** ReVision: The Journal of Consciousness and Change, Volume 10, Number 4, 1988.

Andrade LH *et al.* **Mental Disorders in Megacities: Findings from the São Paulo Megacity Mental Health Survey.** PLoS ONE, São Paulo, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031879>

ARAÚJO, T. **Almanaque das drogas.** São Paulo: Leya, 2012.

ALMEIDA, S.P.; SILVA, M.T.A. - **Histórico. Efeitos e mecanismo de ação do êxtase (3-4 metilenodioximetanfetamina): revisão da literatura.** Ver Panam Salud Publica/Pan Am . J Public Health: 2000.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 4th ed, Washington: 1995. p. 175-272.

ANDREATINI R, BOERNGEN-LACERDA, R; ZORZETTO, D. **Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras**. Rev Bras Psiquiatria: 2001.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 277**, de 16 de abril de 2019. Disponível em:<
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0277_16_04_2019.pdf>
Acessado em: 26 de abril 2021.

ANSITEC (**Cloridrato de Buspirona**). Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda. Bula aprovada pela ANVISA em 27/06/2014. https://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/11/Ansitec_Profissional_V4-ampliada.pdf <acesso em 26/05/2021>

Auchewski, L. *et al.* **Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos**. Brazilian Journal of Psychiatry [online]. 2004, v. 26, n. 1 [Acessado 7 Junho 2021] , pp. 24-31. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000100008>>. Epub 30 Mar 2004. ISSN 1809-452X. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000100008>.

BAGGOTT, M.; MENDELSON, J. **Does MDMA cause brain damage?** In: Ecstasy, A Complete Guide. (ed.) **Holland, j.** Rochester VT: Inner Tradition, 110-145.\

Baker. J.R. **Psychedelic sacraments.** Journal of psychoactive drugs: 2005

Ballenger J.C. **Benzodiazepines.** In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. The American Psiquiatric Press textbook of psychopharmacology, 2 nd Edition. Washington: American Psychiatric Press, 1998, pp.271-286.

Bartels D. *et al.*, **Role of conditioning and verbal suggestion in placebo and nocebo effects on itch.** PloS one: 2014.

BASTOS, F; CARDIA, E. **As classificações das substâncias psicoativas no processo de ensino-aprendizagem de toxicologia e psicofarmacologia em ciências, biologia e programas de saúde e prevenção educacional: uma contribuição.** In: IV Encontro Nacional de Pesquisa em Educação e em Ciência. Bauru, SP. 2003. 25 - 29 de Novembro. ISBN 85-904420-1-2.

Bandelow B., et al. **What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder?** J Clin Psychiatry: 2006

Bangalore S. *et al.*. **A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta-blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus.** Am J Cardiol. 2006.

Barrett, F.S., Johnson, M.W; Griffiths, R.R. **Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin.** J Psychopharmacol. 2015;29:1182–1190. doi: 10.1177/0269881115609019.

Barrett, FS, Bradstreet, MP, Leoutsakos, JM, *et al.* **The challenging experience questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms.** J Psychopharmacol: 2016.

Barrett, F.S., Doss, M.K., Sepeda, N.D. *et al.* **Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin.** *Sci Rep* 10, 2214 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>

Barsuglia, J., Davis, A., Palmer, R., *et al.* **Characterization of Mystical Experiences Occasioned by 5-MeO-DMT-Containing Toad Bufotoxin and Comparison with Prior Psilocybin Studies.** 23 April 2017. DOI: 10.13140/RG.2.2.26984.26883. [[Google Scholar](#)]

Bernik, M.A. **Perfil de uso e abuso de benzodiazepínicos em pacientes psiquiátricos e não psiquiátricos.** J Bras Psiq: 1991.

Bortolotto, L.A., Consolim-Colombo, F.M.. **Betabloqueadores adrenérgicos.** Rev Bras Hipertens. São Paulo: 2009.

BRUNET, A. *et al.* **Dessensibilização e reprocessamento por movimentos oculares (EMDR) para transtorno de estresse pós- traumático: uma revisão sistemática.** Minas Gerais, Rev. Interinst. Psicol., Juiz de Fora , v. 7, n. 1, p. 119-131, jun. 2014 . Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-82202014000100011&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 29 abr. 2021.

BRUNTON LL, CHABNER BA e KNOLLMANN B. **Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**, 12. ed. New York, Mc Graw Hill, 2011.

Bystrisky A. **Treatment-resistant anxiety disorders.** *Mol Psychiatry* 2006;11(9):805-14.

Cameron, L. P., Benson, C. J., DeFelice, B. C., Fiehn, O., & Olson, D. E. (2019). **Chronic, Intermittent Microdoses of the Psychedelic *N,N*-Dimethyltryptamine (DMT) Produce Positive Effects on Mood and Anxiety in Rodents.** *ACS chemical neuroscience*, 10(7), 3261–3270. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00692>

Cameron, L. P., Benson, C. J., Dunlap, L. E., & Olson, D. E. (2018). **Effects of *N,N*-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression.** *ACS Chemical Neuroscience*, 9(7), 1582–1590. doi:10.1021/acchemneuro.8b00134

CASTILLO, Ana Regina GL et al . **Transtornos de ansiedade.** Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo , v. 22, supl. 2, p. 20-23, Dec. 2000 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000600006&lng=en&nrm=iso>. access on 29 Mar. 2021. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000600006>.

Carlini-Cotrim, Beatriz. **A Escola e as Drogas: Realidade Brasileira e Contexto Internacional. Unpublished doctoral dissertation.** Tese de Doutorado, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. São Paulo: 1992.

Castillo, A. R. G. L., Recondo, R., Asbahr, F. R., & Manfro, G. G. (2000). **Transtornos de ansiedade.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(Supl.2), 20-23. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v22s2/3791.pdf>

CENTRO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM EMERGÊNCIAS E DESASTRES EM SAÚDE; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Saúde mental e Atenção Psicossocial na Pandemia COVID-19: Recomendações gerais. Brasília, 2020.

Cipriani A, Barbui C, Butler R, Hatcher S, Geddes J. **Depression in adults: drug and physical treatments.** *Clin Evid (Online)*. 2011 May 25;2011. pii: 1003.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL. Responsável Técnico: Rodrigo Molinari Elias. Anápolis: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. 2019. Bula de remédio.

Che Q, Schreiber MJ, Rafey MA. **Beta-blockers for hypertension: are they going out of style?** *Cleveland Clin J Med*. 2009;76:533-42.

Cowley DS, Ha DE, Roy-Byrne PP. **Determinants of pharmacologic treatment failure in panic disorder.** *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 555–561.

Connor KM, Davidson JRT. **Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives.** *Biol Psychiatry* 1998;44:1286-94

CARDIOLI, Aristides Volpato. **Psicofármacos nos transtornos mentais.** 2014.

CARDIOLI AV, GALLOIS CB e ISOLAN L (Org). **Psicofármacos: consulta rápida,** 5. ed. Porto Alegre, Artmed, 2015. Pp. 90-94.

Darwin C. 1872. **The expression of the emotions in man and animals.** London: John Murray. Disponível em: <http://darwin-online.org.uk/> Acesso em abril de 2021.

Dolder, P., Schmid, Y., Müller, F. *et al.* **LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality.** *Neuropsychopharmacol* 41, 2638–2646 (2016). <https://doi.org/10.1038/npp.2016.82>

DSM-V. American Psychiatric association, task force on. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-V.** 5 ed., Washington, DC, APA Press, 2013.

EISNER, B. **Set, setting, and matrix.** *Journal of Psychoactive Drugs* 29, p. 213–216, 1997.

Erowid. 5-MeO-DMT. Vault : Timeline (n.d.). Available at: https://erowid.org/chemicals/5meo_dmt/5meo_dmt_timeline.php

ESCOHOTADO A. Historia de las drogas. Madrid: Alianza Editorial; 1996

FADIMAN, J. ***The psychedelic explorer's guide***. Toronto: Park Street Press, 2011.

Feighner JP. **Mechanism of Action of Antidepressant Medications**. J Clin Psychiatry 1999; 60(suppl 4): 4-11.

Fava M. **Management of nonresponse and intolerance: switching strategies**. J Clin psychiatry 2000; 61 suppl 2:10-12.

Fava M, Rankin M. **Sexual functioning and SSRIs**. J Clin Psychiatry 2002; 63(suppl 5):13-22.

Favaro VM, Yonamine M, Soares JCK, Oliveira MGM (2015). **Effects of Long-Term Ayahuasca Administration on Memory and Anxiety in Rats**. PLoS ONE 10(12): e0145840. doi:10.1371/journal.pone.0145840

FARIA, J. F. **Uma revisão sobre o Psilocybe sp. e a substância Psilocibina**. 2017

FIRMINO, K.F. **Benzodiazepínicos: um estudo da indicação / prescrição** no Município de Coronel Fabriciano – MG. 108 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

Gammans, R.E. *et al.* **Use of buspirone in patients with generalized anxiety disorder and coexisting depressive symptoms: a meta-analysis of eight randomized, controlled studies**. Pharmacopsychiatry 1992;25(4):193-201

Garcia-Romeu, Albert et al. **"Clinical applications of hallucinogens: A review."**
Experimental and clinical psychopharmacology. Vol. 24. *Exper Clin Psychopharmacol*,
2016 <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27454674/>>
doi:10.1037/pha0000084

Garrett BN, Kaplan NM. **Plasma renin activity suppression: duration after withdrawal from beta-adrenergic blockade.** *Arch Intern Med*. 1980..

Gasser, P, Holstein, D, Michel, Y. **Safety and efficacy of LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases.** *J Nerv Ment Dis* 2014

Gasser P, Kirchner K, Passie T. **LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects.** In: *Journal of Psychopharmacology*. 2015.
doi:[10.1177/0269881114555249](https://doi.org/10.1177/0269881114555249)

Gelenberg AJ *et al*. **Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial.** 2000

Glassman, AH. **Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated.** *J Clin Psychiatry* 1998; 59: (suppl.15)13-18.

Goodman, L. S., *et al.* **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics** (13rd ed.). New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 2018.

GOODMAN, L.E. *et al.* **LSD-assisted Psychotherapy with Terminal Cancer Patients. Proceedings of a Hahnemann medical college and hospital symposium.** In: Psychedelic drugs. Philadelphia: 1968.

Graeff FG. **Medicamentos ansiolíticos.** In: Graeff FG, Guimarães FS. Fundamentos de psicofarmacologia. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 123-60.

Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*. 2006;187:268–283. doi: 10.1007/s00213-006-0457-5.

Griffiths RR., *et al.* **Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects.** *Psychopharmacology*. 2011;218:649–665. doi: 10.1007/s00213-011-2358-5.

Grob, CS, Danforth, AL, Chopra, GS. (2011) **Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer.** *Arch Gen Psychiat* 68: 71–78.

Grof, S, Goodman, LE, Richards, WA. (1973) **LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer.** *Int Pharmacopsychiatry* 8: 129–144.

GROF S. **LSD Psychotherapy**. Ben Lomond, CA: *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies*, 2008.

Goldberg, S. B. Et al. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry research*: 2012. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112749>

Goldstein BJ, Goodnick PJ. **SSRIs in the treatment of affective disorders III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics**. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 12 (3 suppl B):

GONÇALVES, A. L. **Abuso de benzodiazepinas nos transtornos de ansiedade**. 2012. Disponível em: . Acesso em: 20 sET 2015.

Gorman JM. **Treating generalized anxiety disorder**. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 2:24-9.

FARIA, J.F. Fungos alucinógenos: uma revisão sobre o *Psilocybe* sp. e a substância Psilocibina. Belo Horizonte: UFMG (2017).

Fantegrossi WE, Harrington AW, Kiessel CL, et al. (2006) Hallucinogen-like actions of 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine in mice and rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 83(1): 122–129. DOI: 10.1016/j.pbb.2005.12.015.

HARTOGSOHN I. ***Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology.*** *Journal of Psychopharmacology*, p, 1259-1267, 2016.

Hartogsohn I (2017) Constructing drug effects: a history of set and setting. *Drug Science, Policy and Law* 3:2050324516683325

Harvard Medical School, 2007. National Comorbidity Survey (NCS). (2017, August 21). Retrieved from <https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/index.php>. Data Table 1: Lifetime prevalence DSM-IV/WMH-CIDI disorders by sex and cohort.

Hirshfeld DR, Rosenbaum JF, Fredman SJ, Kagan J. The neurobiology of childhood anxiety disorders. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, editors. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 823-38

Holmes, E. A., O'Connor, R. C., Perry, V. H., Tracey, I., Wessely, S., Arseneault, L., Bullmore, E. (2020). Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *The Lancet Psychiatry*, 15, 1-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30168-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1)

Horsley, R. R., Páleníček, T., Kolin, J., & Valeš, K. (2018). Psilocin and ketamine microdosing. *Behavioural Pharmacology*, 1. doi:10.1097/fbp.0000000000000394

Horst WD, Preskorn SH. Mechanism of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affective Disord* 1998; 51: 237-54.

Huether G, Zhou D, Ruther E. Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") and its congeners. *J Neural Transm (Budapest)* 1997;104(8-9): 771-794.

HUXLEY, Aldous. *Moksha: Writings on Psychedelics and the Visionary Experience (1931-1963)*. New York: Stonehill, 1977.

Ipser JC, Carey P, Dhansay Y, Fakier N, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005473.

JOHNSON M., RICHARDS W., GRIFFITHS R. ***Human hallucinogen research: guidelines for safety***. *Journal of Psychopharmacology*. 2008.

Katerndahl DA. Predictors and outcomes in people told that they have panic attacks. *Depress Anxiety*. 2003;17(2):98-100.

Kraehenmann, R., Preller, K. H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O. G., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2015). Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala

Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biological Psychiatry*, 78(8), 572–581. doi:10.1016/j.biopsych.2014.04.010

Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001;46 Suppl 1:38S-58S

Kirsch I (2004) Conditioning, expectancy, and the placebo effect: comment on Stewart-Williams and Podd (2004).

Kurland, AA (1985) LSD in the supportive care of the terminally ill cancer patient. *J Psychoactive Drugs* 17: 279–290.

LABATE, B.C.; ARAÚJO, W.S. - *O uso Ritual da Ayahuasca*. Mercado das Letras FAPESP, São Paulo, 2002.

Larini, Lourival. *Fármacos e medicamentos*. Porto Alegre : Artmed, 2008

Layton ME, Dager SR. Treatment of anxiety disorders. *Ann Drug Therapy* 1998;5:183-209.

Lee JK, Orsillo SM (2014) Investigando a flexibilidade cognitiva como um mecanismo potencial de atenção plena no Transtorno de Ansiedade Generalizada. *Jornal de Terapia Comportamental e Psiquiatria Experimental* 45:208–216

Leuner, H (1967) Present state of psycholytic therapy and its possibilities. In: Abramson, HA (ed) The use of LSD in Psychotherapy and Alcoholism. New York et al.: Bobbs-Merrill, pp. 101–116.

Lydiard RB, Pollack MH, Judge R. Fluoxetine treatment of panic disorder: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Am J Psychiatry 1998, 155:1570-1577.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico] : DSM-5 / [American Psychiatric Association ; tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento ... et al.] ; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli ... [et al.]. – 5. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2014

McKenna, DJ, Repke, DB, Lo, L, Peroutka, SJ. Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. Neuropharmacology. 1990.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVAO, Cristina Maria. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** 2008, vol.17, n.4, pp.758-764.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Acesso em: 27/02/2021.

MITHOEFER, M.; et al. ***The safety and efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study.*** *Journal Of Psychopharmacology*, [s.l.], v. 25, n. 4, p.439-452.

Möller HJ. Effectiveness and safety of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacology* 1999; 19(suppl. 2):2s-11s.

Montejo-Gonzales AI, Lhorca G, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressants agents: a prospective study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: Suppl 3:10-21.

MORENO, F. et al. ***Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder.*** *J. Clin Psychiatric*, San Francisco, v. 11, n. 67, p.173-180, nov. 2016.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. DE M. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 21, p. 24–40, 1999.

Morrison AS, Mateen MA, Brozovich FA, Zaki J, Goldin PR, Heimberg RG, Gross JJ (2016) Empatia por emoções positivas e negativas no transtorno de ansiedade social. *Pesquisa e terapia comportamental* 87:232-242

MUSTO, D. F. ***One hundred years of heroin.*** Westport: Auburn House; 2002

Nichols, David E. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. Online: 2016. *Pharmacological Reviews* Vol. 68, Issue 2. pp 264 - 355

Northoff, G (2007) Psychopathology and pathophysiology of the self in depression – neuropsychiatric hypothesis. *J Affect Disord* 104: 1–14.

NUNES, B.S.; BASTOS, F.M. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. *Saúde e ciência em ação*, v.3, n.1, p.71-82, 2016.

Nutt, David. “Psychedelic drugs-a new era in psychiatry? .” *Dialogues in clinical neuroscience* vol. 21,2 (2019): 139-147. doi:10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt

Nutt D, Erritzoe D, Carhart-Harris R. Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*. 2020 Apr 2;181(1):24-28. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.020. PMID: 32243793.

Olivier H, Fitz Gerald MJ, Babiak B. Benzodiazepines revisited. *J La State Med Soc* **1998** Oct; 150(10):483-5. [Links] ... *Ther Drug Monit* **1998** Oct; 20(5):481-9

Ott J (2001) Pharmepéna-Psychonautics: Human Intranasal, Sublingual and Oral Pharmacology of 5-Methoxy-N, N-Dimethyl-Tryptamine. *Journal of Psychoactive Drugs* 33(4): 403–407. DOI: 10.1080/02791072.2001.10399925.

Pahnke, WN (1969) The psychedelic mystical experience in the human encounter with death. *Harvard Theol Rev* 62: 1–21.

Pahnke, WN, Kurland, AA, Unger, S. (1970) The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. *JAMA* 212: 1856–1863.

Pizzagalli, DA (2011) Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology* 36: 183–206.

PROCYSHYN RM, BEZCHLIBNYK-BUTLER KZ & JEFFRIES JJ (Ed.). *Bupirone*. In: . __. ***Clinical handbook of psychotropic drugs***, 21 ed. rev. Boston, Hogrefe Publishing Corporation, 2015. Pp. 212-215.

POIARES, C. A. ***Análise psicocriminal das drogas - O discurso do Legislador***. Porto: Ecla. 1996.

POIARES, C. A. Contribuição para uma análise histórica da droga. *In: Toxicodependencias* 5, pp. 3 - 12, 1999.

Pollack MH, Meoni P, Otto MW, Simon N, Hackett D. Predictors of outcome following venlafaxine extended-release treatment of DSM-IV generalized anxiety disorder: a pooled analysis of short- and long term studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3):250-9.

Pollack MH, Otto MW, Roy-Byrne PP, Coplan JD, Rothbaum BO, Simon MN, Gorman JM. Novel treatment approaches for refractory anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2007; [Epub ahead of print].

Rabin RA, Regina M, Doat M, et al. (2002) 5-HT_{2A} receptor-stimulated phosphoinositide hydrolysis in the stimulus effects of hallucinogens. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 72(1–2): 29–37.

Rang HP, Dale MN. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

Ray TS (2010) Psychedelics and the human receptorome. PLoS One 5:e9019.

Reiff, Collin M et al. "Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy."

The American journal of psychiatry vol. 177,5 (2020): 391-410.

doi:10.1176/appi.ajp.2019.19010035

Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American journal of psychiatry*, 177(5), 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>

RIBEIRO, W. S. et al. The impact of epidemic violence on the prevalence of psychiatric disorders in São Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. PLoS One, v. 8, n. 5, p. e63545, 2013

Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000, 157:968 -74.

Richards, WA, Rhead, JC, Dileo, FB. (1977) The peak experience variable in DPT-assisted psychotherapy with cancer patients. *J Psychoactive Drugs* 9: 1–10.

Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psiq Scand* 1997; 95:444-450.

RODRIGUES, S. Introdução ao uso de psicodélicos em psicoterapia (apostila do minicurso da Associação Psicodélica do Brasil). Rio de Janeiro: APB, 2019.

Roseman, L, Haijen, E, Idialu-Ikato, K, et al. (2019) Emotional breakthrough and psychedelics: Validation of the Emotional Breakthrough Inventory. *J Psychopharmacol* 33: 1076–1087.

ROSENBAUM JF, ARANA GW, HYMAN SE, LABBATE e FAVA M. ***Handbook of psychiatric drug therapy***, 5. Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 322 p.

Rosenbaum, D., A.B. Boyle, A.M. Rosenblum, S. Ziai, and M.R. Chasen 2019. "Psychedelics for Psychological and Existential Distress in Palliative and Cancer Care" *Current Oncology* 26, no. 4: 225-226. <https://doi.org/10.3747/co.26.5009>

Rosen JB, Schilkin J. From normal fear to pathological anxiety. *Psychol Rev* 1998;105:325-50.

Sadzot B, Baraban JM, Glennon RA, et al. (1989) Hallucinogenic drug interactions at human brain 5-HT₂ receptors: implications for treating LSD-induced hallucinogenesis. *Psychopharmacology* 98(4): 495–499. DOI: 10.1007/BF00441948.

SANTOS, Rafael Guimarães dos. AYAHUASCA: neuroquímica e farmacologia. **SMAD, Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. (Ed. port.)**, Ribeirão Preto , v. 3, n. 1, fev. 2007 . Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-69762007000100007&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 03 mar. 2022.

SCHATZBERG AF & DEBATTISTA C. **Manual of clinical psychopharmacology**, 8. ed. Washington, American Psychiatric Publishing, 2015. Pp. 448-451.

SCHENBERG, Eduardo. **Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Paradigm Shift in Psychiatric Research and Development**. *Frontiers in Pharmacology*, 2018.

Schmid, Y., & Liechti, M. E. (2018). Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology*, 235(2), 535–545. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4733-3>

SHULGIN, A. & SHULGIN, A. **"Pihkal: A Chemical Love Story"**. Berkeley: 1991.

Shultes RE, Hofmann A & Rättsch C. Plants of the Gods – their sacred, healing and hallucinogenic power. Rochester: Healing Art Press; 1998.

Silva JAC. História dos Benzodiazepínicos. In: Bernik MA. Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência. São Paulo: Autores Associados; 1999.

Spencer DG, Glaser T and Traber J (1987) Serotonin receptor subtype mediation of the interoceptive discriminative stimuli induced by 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine. *Psychopharmacology* 93(2): 158–166.

Stahl SM. Essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical application. Cambridge University Press, Cambridge, 1997.

Stahl SM. Psychopharmacology of Antidepressants. London: Martin Dunitz; 1997.

Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard B, et al. Paroxetine treatment of generalized social phobia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 708-13

Teixeira, Marcus Zulian Bases psiconeurofisiológicas do fenômeno placebo-nocebo: evidências científicas que valorizam a humanização da relação médico-paciente. *Revista da Associação Médica Brasileira* [online]. 2009, v. 55, n. 1 [Acessado 22 Março 2022] , pp. 13-18. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000100008>>. Epub 03 Abr 2009. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000100008>.

Tess V, Bernik M. Tratamento farmacológico da fobia social. *Rev Psiq Clín* 2000; 27(6): 323-8.

The World Health Report. Mental Health: New Understanding, New Hope. 1.^a edição. Lisboa: Abril de 2002.

Tittarelli, R., Mannocchi, G., Pantano, F., & Romolo, F. S. (2015). Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Current neuropharmacology*, 13(1), 26–46. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666141210222409>

Togni, L. R. et al. The variability of ecstasy tablets composition in Brazil. *Journal of Forensic Sciences*. v. 60, foto n. 1, p. 147-51. jan. 2015.

Tyrer P. Current status of b-blocking drugs in the treatment of anxiety disorders. *Drugs* 1988;36:773-83.

Tyrer P. Anxiolytics not acting at the benzodiazepine receptor: beta blockres. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1992;1

United States Pharmacopeial. Dispensing Information (USP-DI). Drug Information for the Health Care Professional. Massachusetts: World Color Book Services; 1999.

Van Ameringen M, Mancini K, Pipe B, Bennet M. Optimizing treatment in social phobia: a review of treatment resistance. *CNS Spectr*. 2004;9(10):753-62.

Van Oorsouw K, Merckelbach H (2007) Expectancies and memory for an emotional film fragment: a placebo study. *The American journal of psychology*:287–301

VIANA, Milena de Barros. Freud e Darwin: ansiedade como sinal, uma resposta adaptativa ao perigo. **Nat. hum.**, São Paulo , v. 12, n. 1, p. 1-33, 2010 . Disponível em http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-24302010000100006&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 24 maio 2021.

Vollenweider, FX, Kometer, M (2010) The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 11: 642–651.

Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, and Hell D (1998) Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* 9:3897–3902

Winne, J., Boerner, B. C., Malfatti, T., Brisa, E., Doerl, J., Nogueira, I., ... Leão, R. N. (2020). Anxiety-like behavior induced by salicylate depends on age and can be prevented by a single dose of 5-MeO-DMT. *Experimental Neurology*, 113175. doi:10.1016/j.expneurol.2020.113175

Winter JC (2009) Hallucinogens as discriminative stimuli in animals: LSD, phenethylamines, and tryptamines. *Psychopharmacology* 203(2): 251–263. DOI: 10.1007/s00213-008-1356-8.

World Health Organization. **Glossário de álcool e drogas** / Tradução e notas: J. M. Bertolote. Brasília: Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2010.

World Health Organization. **World health statistics 2017**: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization. 2017.

XAVIER, Caroline Addison Carvalho et al . Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo , v. 35, n. 3, p. 96-103, 2008 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832008000300002&lng=en&nrm=iso>. access on 25 Apr. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000300002>.

Zohar J, Westenberg HGM. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(Suppl 403):39-49.