



REVISÃO NARRATIVA

O renascimento dos psicodélicos como potenciais agentes psicoterapêuticos: trajetória, avanços recentes e perspectivas

The renaissance of psychedelics as potential psychotherapeutic agents: trajectory, recent advances and perspectives

El renacimiento de los psicodélicos como potenciales agentes psicoterapéuticos: trayectoria, avances recientes y perspectivas

Breno Almeida Soares ^a

^a Universidade Federal de Jataí, Unidade Acadêmica de Ciências Exatas e Tecnológicas – Jataí/GO – Brasil.

DOI 10.5935/2318-0404.20210037

Resumo

Utilizados em vários contextos pela humanidade desde tempos imemoriais até os dias atuais, os psicodélicos despertaram a atenção dos pesquisadores na primeira metade do século passado. Desde então, mesmo com o longo período de restrições às pesquisas científicas devido à implementação da *Controlled Substance Act* em 1970, inúmeras investigações, principalmente nos últimos anos, vêm indicando o renascimento dos psicodélicos como importantes ferramentas em psicoterapia assistida. Esta revisão narrativa pretende divulgar a trajetória de pesquisa de psicodélicos selecionados (LSD, psilocibina, ayahuasca e MDMA), lançando luz sobre estudos clínicos que indicam a eficácia e a segurança médica dessas substâncias no tratamento de distúrbios mentais como depressão, ansiedade, dependência química e transtorno de estresse pós-traumático. Adicionalmente, também são apontados alguns eventos históricos e culturais relevantes que, de alguma forma, dialogam com esta trajetória.

Palavras-chaves: Psicodélicos; Psicoterapia assistida; LSD; Psilocibina; Ayahuasca; MDMA

Abstract

Used in various contexts by mankind from immemorial time to nowadays, psychedelics aroused the attention of researchers in the first half of last century. Since then, even with the long period of restrictions on scientific research due to the implementation of the *Controlled Substance Act* in 1970, accumulated investigations, especially in recent years, have been indicating the renaissance of psychedelics as important tools in assisted psychotherapy. This narrative review intends to disclose the research trajectory of selected psychedelics (LSD, psilocybin, ayahuasca and MDMA) shedding light on clinical studies which support medical efficacy and safety of these substances to treat mental diseases such as depression, anxiety, substance use disorder and post-traumatic stress disorder. Additionally, some relevant historical and cultural events that somehow had dialogued with this trajectory are also approached.

Keywords: Psychedelics; Assisted-psychotherapy; LSD; Psilocybin; Ayahuasca; MDMA

Resumen

Utilizados en diversos contextos por la humanidad desde tiempos inmemoriales hasta nuestros días, los psicodélicos despertaron la atención de los investigadores en la primera mitad del siglo pasado. Desde entonces, incluso con el largo período de restricciones en las investigaciones científicas debido a la implementación de la *Controlled Substance Act* en 1970, numerosas investigaciones, principalmente en los últimos años, han indicado el resurgimiento de los psicodélicos como herramientas importantes en la psicoterapia asistida. Esta revisión narrativa tiene como objetivo dar a conocer la trayectoria de investigación de psicodélicos seleccionados (LSD, psilocibina, ayahuasca y MDMA), arrojando luz sobre estudios clínicos que demuestran la eficacia médica y la seguridad de estas sustancias en el tratamiento de desordenes mentales como la depresión, la ansiedad, dependencia química y trastorno de estrés postraumático. Adicionalmente, también se señalan algunos hechos históricos y culturales relevantes que, de alguna manera, dialogan con esta trayectoria.

Palabras clave: Psicodélicos; Psicoterapia asistida; LSD; Psilocibina; Ayahuasca; MDMA

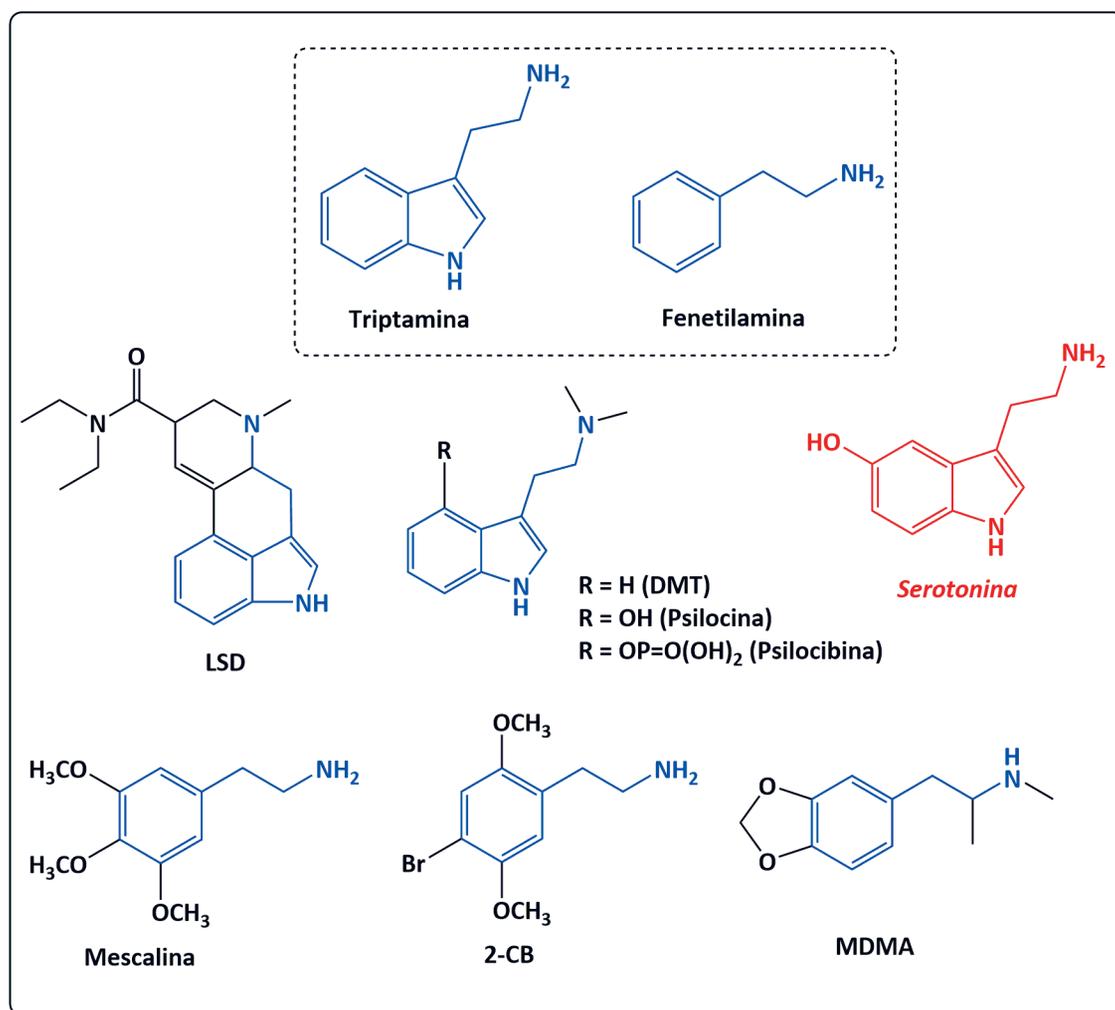
Introdução

Os compostos psicodélicos possuem um longo histórico de utilização pela civilização humana em praticamente todas as partes do mundo para fins de cura, ritualísticos, religiosos e recreacionais^{1,2}. O significado da palavra psicodélico deriva da composição das palavras gregas *psique* e *delein*, que significam respectivamente *alma* e *manifestação*, e foi introduzida pela primeira vez para adjetivar uma substância química em 1957 por Humphrey Osmond³. Já o termo alucinógeno, que geralmente é empregado para se referir a substâncias psicodélicas, possui uma abrangência maior, incluindo também canabinoides, anfetaminas como *ecstasy*, agentes dissociativos e anticolinérgicos como ketamina e escopolamina, respectivamente, dentre outros.

Em termos farmacológicos, para ser classificada um psicodélico clássico, a substância deve possuir ação agonista total (ou parcial) em receptores de serotonina do tipo 2A (5-HT_{2A})⁴. No que tange aos aspectos

químicos, existem duas categorias de compostos psicodélicos clássicos: uma inclui variações na estrutura da triptamina, que dentre alguns exemplos incluem a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a psilocibina e a *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) (Figura 1). Uma segunda categoria de psicodélicos clássicos está associada a variações na estrutura química da fenetilamina (ou feniletilamina), que tem como principal representante de origem natural a mescalina, alcaloide presente em algumas espécies de cactos como peiote (*Lophophora williamsii*) e *wachuma* ou San Pedro (*Echinopsis pachanoi*)⁵. Exemplos de fenetilaminas sintéticas incluem o 2-CB, um dos 179 análogos sintetizados e testados nos anos 1970 em auto sessões experimentais pelo químico americano Alexander “Sasha” Shulgin⁶, além do 3,4-metilenodioximetilamfetamina (MDMA), conhecido popularmente como *ecstasy* (Figura 1).

Figura 1. Núcleos estruturais que caracterizam as duas categorias de substâncias psicodélicas clássicas (acima), estrutura química do neurotransmissor serotonina (em vermelho), e alguns exemplos de triptaminas e fenetilaminas de origem natural e sintética.



Fonte: Elaborada pelo autor

O gatilho para o despertar do interesse de pesquisadores e da indústria farmacêutica acerca do potencial psicoterapêutico dos psicodélicos ocorreu em 1943 com a descoberta dos efeitos psicotrópicos do LSD.⁷ No início dos anos 1970, as pesquisas envolvendo o uso de substâncias psicodélicas em ensaios clínicos tiveram um hiato que durou quase 40 anos, entretanto, as investigações voltaram com força total na década atual.⁸ Nesse contexto, existem diversos artigos de revisão publicados recentemente em periódicos internacionais que abordam o potencial de uso psicoterapêutico de diversos compostos psicodélicos para tratar diversos tipos de transtornos mentais tais como depressão, ansiedade, dependência química e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)⁹⁻¹⁴. Contudo, até a data de submissão desse manuscrito, não foi encontrado nenhum registro de revisões envolvendo esse tema na literatura científica brasileira, de modo que este artigo tem como objetivo principal contribuir para o preenchimento dessa lacuna, jogando luz na trajetória da pesquisa envolvendo o potencial de uso psicoterapêutico dos psicodélicos clássicos LSD, psilocibina e ayahuasca, além do entactógeno MDMA.

Metodologia

A trajetória de pesquisa de cada uma das substâncias selecionadas (LSD, psilocibina e ayahuasca e MDMA) será reportada separadamente em quatro seções em forma de uma revisão narrativa, com enfoque cronológico e contextualizando os primeiros estudos farmacológicos, ensaios pré-clínicos e/ou clínicos que despertaram o interesse dos pesquisadores em investigar o potencial terapêutico de cada uma dessas substâncias. Serão descritos diversos ensaios clínicos modernos randomizados controlados, além de algumas revisões sistemáticas e meta-análises baseadas nestes tipos de ensaios, que apontam o potencial terapêutico e a segurança dessas substâncias para utilização em psicoterapia assistida para tratar diversos tipos de transtornos mentais como depressão, ansiedade, dependência química e TEPT.

Alguns eventos culturais e históricos relevantes que dialogam de alguma forma com a trajetória das investigações científicas envolvendo essas substâncias também serão abordados.

OBS₁: A importância na certificação da pureza e dosagem bem como sua utilização restrita em um ambiente clínico controlado e rigorosamente supervisionado por um médico especialista durante todo tempo de tratamento, são condições indispensáveis e essenciais para realização dos ensaios clínicos modernos com psicodélicos que serão descritos. Eventuais efeitos adversos, riscos, limitações e vieses da utilização dessas substâncias nos ensaios clínicos citados serão reportados ao longo do texto e reforçados no último parágrafo das considerações finais.

OBS₂: É imperativo ressaltar que o alto nível de segurança e tolerância de todas as substâncias psicodélicas abordadas nos diversos estudos citados nessa revisão narrativa, não pode ser generalizado para situações na qual estas são utilizadas de forma recreacional, ou administradas em condições menos controladas.

Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD ou LSD-25), foi o vigésimo quinto derivado de uma série sintetizada pelo químico suíço Albert Hofmann no laboratório de pesquisa da farmacêutica *Sandoz*. Apesar de ter sido sintetizado pela primeira vez em 1938, foram necessários mais cinco anos para que os efeitos psicotrópicos do LSD viessem a ser descobertos por Hofmann, que, na primavera de 1943, tomado por um “pressentimento peculiar”⁷, resolveu ressintetizar esse derivado para realizar novos ensaios farmacológicos.

A pesquisa de Hofmann envolvia a síntese de uma série de derivados ergolínicos com potencial atividade uterotônica. Especificamente, na síntese do LSD-25, sua intenção era obter um estimulante respiratório e circulatório inspirado na estrutura química da coramina, um analéptico conhecido na época. No dia 16 de abril de 1943, Hoffman descobriu acidentalmente os efeitos alucinógenos do LSD-25 após, muito provavelmente, ter tido contato com a substância através da pele na etapa final de síntese, durante o processo de cristalização. Segue abaixo o episódio narrado por Hoffman em seu caderno de laboratório na ocasião e publicado em sua autobiografia *LSD – My Problem Child* (pág. 47)⁷:

“Eu fui forçado a interromper meu trabalho no laboratório no meio da tarde e ir para casa, tendo sido afetado por uma marcante inquietação combinada com uma leve tontura. Em casa me deitei e afundei em uma condição não desagradável de um tipo de intoxicação, caracterizada por uma imaginação extremamente estimulada. Num estado como de um sonho, com os olhos fechados, eu achei a luz do dia desagradavelmente brilhante, eu percebia um fluxo ininterrupto de quadros fantásticos, formas extraordinárias com um intenso caleidoscópico jogo de cores. Depois de umas duas horas, essa condição desapareceu.” (Tradução livre do autor)

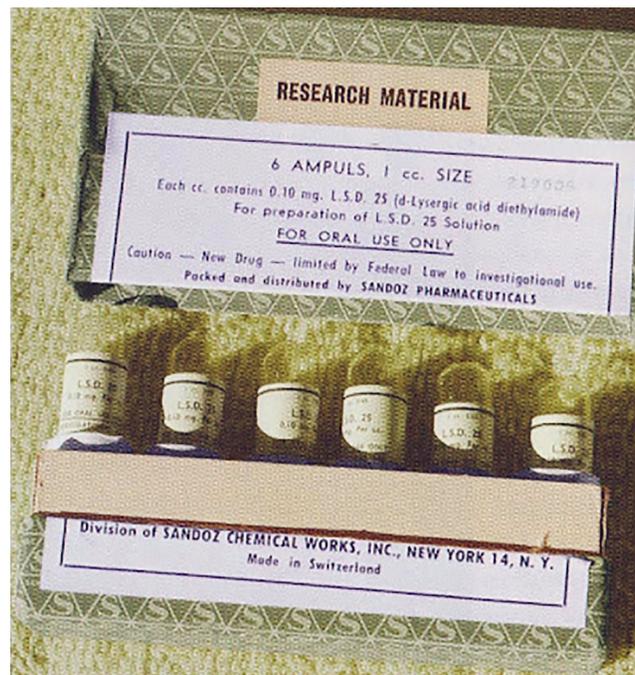
Três dias após esse incidente, Hofmann decidiu realizar um auto experimento (*10 ml de solução aquosa contendo 0,25 mg do tartarato do LSD*) para confirmar se os efeitos sentidos previamente estavam de fato relacionados com aquela substância. No dia seguinte ao da confirmação dos efeitos, Hofmann relatou que se sentia bem, sem nenhum sinal de ressaca, e ciente de que “um novo composto ativo com tais propriedades poderia ser utilizado em farmacologia, neurologia e, especialmente, em psiquiatria, e que atrairia interesse de especialistas dessas áreas.”⁷

O primeiro estudo científico publicado sobre os efeitos do LSD foi realizado em 1947 pelo professor Arthur Stoll, que, na época, era supervisor de Hofmann¹⁵. Utilizou-se dois grupos de indivíduos, sendo um grupo com pessoas esquizofrênicas e outro com pessoas não esquizofrênicas. Segundo relatório clínico publicado no estudo, o LSD promoveu sensações de euforia, padrões visuais, sentimento de juventude, beleza, renascimento e sensibilidade à música nos sujeitos não esquizofrênicos, ao passo que nos sujeitos esquizofrênicos a intensidade dos efeitos foi menor, porém nenhum deles teve seu quadro agravado. A tolerância aos efeitos do LSD também foi observada após serem administradas doses de 100 µg a um grupo de indivíduos em dois

dias consecutivos. No segundo dia não foi observado nenhum efeito. Em suma, não houve uma conclusão sobre a eficácia psicoterapêutica do LSD.

No início dos anos 1950, sob o nome comercial de *Delysid*, a farmacêutica *Sandoz* disponibilizaria o LSD-25 (Figura 2) como um fármaco experimental para médicos psiquiatras e para centros de pesquisa que desenvolviam estudos clínicos nos EUA.

Figura 2. Ampolas contendo LSD-25 disponibilizado nos anos 1950 como fármaco experimental pela farmacêutica suíça *Sandoz*, sob o nome comercial *Delysid*.



Fonte: Fotografia anônimo, © 2005 Erowid.org. Imagem colorida por Yumi Uno Mundo, 2005

Em 1964, foi comprovado o efeito analgésico do LSD, que demonstrou-se mais potente que os opióides meperidina (Demerol®) e diidromorfina em um ensaio duplo-cego envolvendo 50 pacientes diagnosticados com diferentes tipos de câncer¹⁶. Esses resultados incentivaram novos estudos utilizando psicoterapia assistida com LSD para aliviar a depressão e a ansiedade em pacientes com câncer terminal^{17,18}. Apesar de não seguir os rigorosos protocolos que são demandados nos ensaios clínicos modernos, os resultados obtidos em um desses ensaios, capitaneados por um dos pioneiros no uso do LSD em psicoterapia assistida, professor Stanislav Grof, indicaram que aproximadamente 29% dos 60 pacientes de câncer participantes apresentaram melhora significativa em indicadores de estresse emocional e físico, enquanto que 41,9% tiveram melhoras moderadas e 22,6% basicamente não apresentaram mudanças comparando intervalos pré e pós psicoterapia com LSD. Em adição, 6,4% dos pacientes mostraram após o tratamento com LSD aumento dos indicadores globais utilizados no estudo para medir estresse¹⁸.

A essa altura, existiam centenas de projetos de pesquisa nos EUA utilizando LSD e outros psicodélicos

em ensaios clínicos. Milhares de artigos científicos haviam sido publicados sobre os efeitos do LSD em aproximadamente 40.000 humanos¹⁹. Entretanto, o contexto político-cultural do final dos anos 1960 nos EUA teria consequências diretas no avanço das investigações envolvendo o potencial terapêutico do LSD e de outros psicodélicos. Vivia-se naquela época o auge de um dos movimentos de contracultura mais influentes na cultura ocidental: o movimento *hippie*, que teve como principal marco o festival *Woodstock* realizado no Estado de Nova York em 1969. O uso recreacional de substâncias psicotrópicas como o LSD e a maconha era comum entre os *hippies*, que se opunham a valores culturais considerados importantes na sociedade tradicional como trabalho, nacionalismo e patriotismo. Manifestações pacifistas de rejeição à Guerra do Vietnã e às normas sociais convencionais da época cresciam cada vez mais entre estudantes universitários e adolescentes. Esse cenário gerou uma grande insatisfação das autoridades legislativas dos EUA e era encarado por parte da sociedade como consequência do uso de drogas²⁰.

Esse panorama adubou a gênese da *Controlled Substances Act*, uma lei implementada em 1970 pelo presidente americano Richard Nixon, que tinha como propósito criar uma classificação para diversas substâncias de uso controlado, de acordo com seu potencial de abuso. Essa lei colocava o LSD e outras substâncias psicodélicas no mais restrito dos níveis de classificação de drogas (*Schedule I*), categoria reservada para substâncias de extremo potencial de abuso e sem valor médico, como a heroína, por exemplo (Tabela 1). Como consequência, as pesquisas envolvendo qualquer tipo de ensaio clínico com compostos psicodélicos classificados como *Schedule I* ficariam estagnadas por mais de 30 anos.

Tabela 1. Algumas substâncias de uso controlado e suas respectivas classificações e enquadramentos de acordo com a *Controlled Substances Act*.

Classificação	Enquadramento/Características	Alguns Exemplos
<i>Schedule I</i>	Substâncias sem permissão de uso médico, sem segurança para uso médico supervisionado e com alto potencial de abuso	Heroína, LSD, Psilocibina, Psilocina, DMT, Tetrahydrocannabinoides, Mescalina, MDMA
<i>Schedule II</i>	Substâncias com alto potencial de abuso que podem causar severa dependência física e psicológica	Fenilciclidina (PCP), Cocaína, Metadona (Demerol®), Oxycodona (OxiCotin®), Percocet®), Anfetamina (Adderall®), Metilfenidato (Ritalina®)
<i>Schedule III</i>	Substâncias com potencial de abuso menor dos que as substâncias <i>Schedule I e II</i> , que podem causar a dependência física de leve a moderada ou alta dependência psicológica	Esteroides anabólicos (Nandrolona, Metasterona), Barbituratos, Ketamina, Morfina
<i>Schedule IV</i>	Substâncias com baixo potencial de abuso em comparação com as substâncias <i>Schedule III</i>	Alprazolam (Xanax®), Bromazepam (Lexotan®) Diazepam (Valium®), Triazolam (Halcion®), Sibutramina
<i>Schedule V</i>	Substâncias com potencial de abuso menor do que as substâncias <i>Schedule IV</i> . Consistem principalmente em preparações contendo quantidades limitadas de certos narcóticos	Preparações para tosse contendo até 200 mg de codeína

Lista completa de substâncias disponível on line em: https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/e_cs_sched.pdf

A semente para a retomada efetiva das pesquisas envolvendo psicodélicos foi plantada no final dos anos 1980, através do surgimento nos EUA da *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS) e do *Heffter Research Institute*, além da britânica *Beckley Foundation*, que constituem organizações educacionais e de pesquisa sem fins lucrativos, engajadas em investigar o potencial terapêutico de substâncias psicodélicas através da realização de pesquisa científica. Foi nesse período, graças aos esforços de todos os pesquisadores de diversas áreas e colaboradores envolvidos nessas organizações, que paulatinamente, os primeiros ensaios clínicos com psicodélicos em humanos (seguindo rigorosos protocolos de controle) recomeçaram a ser legalmente permitidos pelos órgãos reguladores²¹.

A eficácia clínica do LSD no tratamento do alcoolismo foi publicada em 2012 em uma meta-análise. Os autores identificaram seis ensaios randomizados controlados elegíveis em sua pesquisa, incluindo um total de 536 participantes. Apesar dos estudos citados nessa meta-análise terem sido majoritariamente realizados nos anos 1970, onde a cultura, o tratamento e os critérios de avaliação de transtorno por uso de álcool e outras drogas eram bem diferentes dos atuais, os resultados apontaram evidências de que uma dose única de LSD no contexto de vários programas de tratamento de alcoolismo está associada à diminuição do uso abusivo de álcool²².

Um dos primeiros estudos clínicos modernos randomizados e controlado por placebo utilizando LSD foi publicado em 2014²³. Esse estudo, capitaneado pelo professor Peter Gasser, teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do LSD em 12 pacientes diagnosticados com ansiedade causada por doenças terminais, como alguns casos de câncer, por exemplo. Foram realizadas 22 sessões de psicoterapia assistida. Adicionalmente, os pacientes foram submetidos a três diferentes testes psicométricos (dentre estes o *State-Trait Anxiety Inventory*, STAI) de modo a mensurar os níveis de ansiedade. Concluiu-se nesses ensaios, após 2 meses de tratamento, a segurança para utilização do LSD, não sendo reportado nenhum efeito colateral, reação de pânico ou qualquer tipo de complicação psiquiátrica, quando administrado em um ambiente psicoterapêutico rigorosamente supervisionado.

O estudo também revelou que o LSD teve efeitos positivos na redução da ansiedade a partir da segunda sessão de psicoterapia. Um ano depois, 10 desses pacientes foram submetidos a um novo estudo visando uma análise qualitativa de eventuais efeitos adversos ou sequelas psicológicas causadas a longo prazo. Foram realizados novos testes de ansiedade (STAI) e entrevistas estruturadas. Adicionalmente, questionários de análise qualitativa de conteúdo foram implementados aos pacientes, de modo a avaliar as eventuais mudanças psicológicas permanentes 12 meses após o término da psicoterapia assistida com LSD. Os resultados dos questionários apontaram evidências consistentes de experiências interpessoais e catárticas por parte dos pacientes, acompanhadas de redução da ansiedade (77,8%) e melhoria da qualidade de vida (66,7%). Apesar da limitação do estudo devido ao baixo número de participantes (N=10), os autores concluíram que a psicoterapia assistida com LSD em ambiente supervisionado por um médico e controlado clinicamente, pode ser uma alternativa segura e benéfica a pacientes acometidos por doenças terminais²⁴.

Um ano mais tarde, Schmid e colaboradores avaliaram os efeitos agudos causados pelo uso do LSD

em pacientes saudáveis. Foram selecionados 16 participantes (8 homens e 8 mulheres) em um ensaio duplo cego randomizado controlado por placebo e com doses ativas de 200 µg de LSD. Os resultados desse estudo revelaram que, comparado com placebo, o LSD aumentou significativamente a pressão arterial, batimentos cardíacos e temperatura corporal, além de promover dilatação das pupilas, e aumento nos níveis de cortisol, prolactina, oxitocina e epinefrina. Esses efeitos foram completamente cessados em 72h. Nenhum evento e/ou reação adversa grave foi reportado. Os autores concluíram que, apesar de produzir efeitos simpaticomiméticos, o LSD pode ser utilizado com segurança em um ambiente clínico monitorado por um psiquiatra, e dessa forma, pode ter utilidade em psicoterapia²⁵.

Os efeitos do LSD no processamento das emoções e da sociabilidade foram verificados em uma investigação que utilizou testes de reconhecimento de emoções provocadas por diversas expressões faciais, testes de empatia multifacetada, além de testes de orientação de valores sociais. De acordo com os resultados obtidos nos três testes, os autores concluíram que o LSD produzia sentimentos de felicidade, confiança e empatia, aumentava o desejo de estar com outras pessoas e estimulava comportamentos pró-sociais, sugerindo, dessa forma, que sua utilização em um ambiente clínico supervisionado por um médico especialista pode ser útil em psicoterapia²⁶.

Estudos mais recentes vêm mostrando que substâncias psicodélicas como o LSD constituem uma importante ferramenta para investigar as funções cerebrais. Nesse contexto, a incorporação de técnicas modernas de imagem do cérebro como a ressonância magnética funcional (da sigla em inglês, fMRI) mostrou que os efeitos do LSD aumentam a conectividade global na região do tálamo, aumentando o nível de comunicação entre redes neurais normalmente distintas. Esse aumento da conectividade global observada com o LSD se correlaciona com relatos subjetivos de “dissolução do ego”, e corrobora o potencial de uso do LSD em psicoterapia assistida supervisionada por médico especialista, com finalidade de aliviar os sentimentos de depressão e ansiedade em pacientes com câncer terminal²⁷.

Uma revisão sistemática publicada em 2020 identificou ensaios clínicos controlados e randomizados visando acessar o potencial do LSD em psiquiatria. A qualidade dos estudos citados foi mensurada através da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool*, que avalia diferentes domínios relacionados a riscos de vieses. A seleção final envolveu 11 artigos, dos quais o LSD foi administrado para 567 pacientes em uma escala de dosagem que variou entre 20 e 800 µg. Os autores concluíram que apesar da heterogeneidade dos ensaios citados, e de serem necessários novos estudos em conformidade com os protocolos modernos, resultados positivos foram observados, revelando potencial terapêutico do LSD em reduzir sintomas psiquiátricos, especialmente relacionados ao alcoolismo²⁸.

Para aprofundar o conhecimento sobre evidências recentes do potencial psicoterapêutico do LSD, recomenda-se a revisão de Liechti, que reporta seis estudos clínicos modernos em humanos (dos quais cinco em indivíduos saudáveis e um em pacientes) realizados entre 1992 e 2017²⁹. Liechti sugere através dos diversos resultados obtidos nos estudos selecionados, que os efeitos do LSD de induzir felicidade, sinestesia audiovisual, alteração da percepção da realidade, despersonalização, além de provocar experiências místicas, é mediado

por sua ação agonista em receptores 5-HT_{2A}. Estudos de ressonância magnética funcional por imagem do cérebro (fMRI) revelaram que o LSD promove um aumento global na entropia do cérebro, o que pode estar associado com aumento na abertura à experiência após 14 dias. Nesse sentido, houve redução de ansiedade em pacientes terminais por um período de 2 meses após duas doses de LSD. Efeitos simpaticomiméticos foram similares nas doses de 100 e 200 µg. Já os efeitos adversos citados entre 10 e 24h após a administração do LSD incluem dificuldade de concentração, dor de cabeça, tonteira, falta de apetite, boca seca e sensação de exaustão. O LSD mostrou-se fisicamente atóxico, apesar de haver sérios riscos psicológicos se utilizado em ambiente não supervisionado. Finalmente, nenhum evento adverso mais grave foi reportado em nenhum dos estudos selecionados por Liechti, o que sugere relativa segurança do LSD para fins terapêuticos, desde que utilizado em ambiente clínico rigorosamente supervisionado por um médico especialista, com certificação de pureza, dosagem adequada, e de acordo com os protocolos de segurança demandados³⁰.

Psilocibina

“Existe um mundo além de nós, um mundo distante, próximo e invisível. E é lá onde vive Deus, onde vivem os mortos, os espíritos e os santos, um mundo onde tudo já aconteceu e tudo é conhecido. Esse mundo fala. Fala sua própria língua. E eu reporto. Os cogumelos sagrados me levam pela mão até esse mundo onde tudo é conhecido. E são eles, os cogumelos sagrados, que falam de uma forma que eu entendo. Eu pergunto e eles me respondem. Quando eu retorno da viagem em que eles me levaram, eu digo o que eles me disseram e me mostraram.”² (Tradução livre do autor)

As palavras acima são da xamã do povo indígena mazateca María Sabina e constituem uma reverente descrição do poder causado pela ingestão de cogumelos considerados sagrados em rituais religiosos. Essas cerimônias aparentemente foram empregadas por diversas civilizações antigas das regiões das Américas Central e do Norte entre os séculos XIII e XVI. Apesar de serem fungos e não florescerem, os Astecas se referiam a esses cogumelos como “flores” e os denominavam *Teonanacatl* (Carne dos Deuses) em sua língua².

De acordo com alguns historiadores, os registros de utilização de cogumelos considerados sagrados ao longo da história da humanidade parecem ser ainda mais antigos. Algumas das evidências para essa hipótese datam do período da Idade da Pedra (entre 7000 e 9000 anos atrás) e encontram-se no deserto do Saara, em território argelino, onde foram descobertas esculturas com formas arredondadas, que remetem à parte superior de um cogumelo, além de figuras pintadas em pedras que parecem estar flutuando no espaço ou deixando seus corpos³¹.

As espécies de cogumelos considerados sagrados são essencialmente aquelas pertencentes ao gênero *Psilocybe*, e apresentam como princípio ativo o alcaloide triptamínico psilocibina, além de seu proeminente metabólito ativo, a psilocina (Figura 1). Apesar do gênero *Psilocybe* ser o mais representativo com centenas de

espécies catalogadas, outras espécies de cogumelo como, por exemplo, dos gêneros *Conocybe* e *Panaeolus*, também possuem psilocibina em sua composição³².

As primeiras experiências documentadas com cogumelos considerados sagrados no mundo ocidental moderno se deram por intermédio do micologista Gordon Wasson e de sua esposa Valentina, que, no início dos anos 1950, realizaram expedições para a região sul do México onde participaram de rituais sagrados com nativos mazatecas que utilizavam cogumelos do gênero *Psilocybe* como sacramento. As experiências adquiridas nessa jornada incentivaram a publicação do livro *The Wondrous Mushroom*³³, que integra informações micológicas de diferentes áreas do conhecimento como história, arte, religião, arqueologia e mitologia.

Os primeiros ensaios clínicos com psilocibina ocorreram durante os anos 1960 por intermédio da farmacêutica suíça Sandoz, que repetiu a estratégia utilizada na década anterior com a exportação do LSD-25 (Figura 2) e iniciou a produção e a venda de psilocibina sintética sob o nome comercial de *Indocybin* para uso psicoterapêutico. Foi nessa época que os professores de Harvard Timothy Leary e Richard Alpert, mais conhecido pelo nome atribuído-lhe pelo seu guru, Ram Dass, realizaram o *Concord Prison Experiment*, com objetivo de avaliar o potencial da psilocibina em psicoterapia assistida para amenizar a taxa de reincidência de presidiários com histórico de mal comportamento³⁴.

A dupla de professores também se engajara em outro projeto, juntamente com um estudante da *Harvard Divinity School*, Walter Pahnke. Denominado *Marsh Chapel Experiment* (também conhecido como *Good Friday Experiment*) esse projeto tratava-se de um ensaio duplo-cego — ou seja, nem os pacientes nem os pesquisadores sabiam quem, de fato, estava tomando a psilocibina e quem não estava — e tinha como objetivo avaliar o potencial enteógeno da psilocibina. Foram selecionados 20 estudantes de teologia da Universidade de Marsh Chapel em Boston, que receberam psilocibina ou placebo (niacina)³⁵. Ambos os experimentos tiveram resultados promissores. Seis meses depois das sessões de psicoterapia na prisão, a taxa de reincidência entre os indivíduos que tomaram psilocibina teve redução de 40%, ao passo que os estudantes de teologia que receberam psilocibina reportaram profundas experiências espirituais.

Um novo estudo realizado 25 anos depois com 16 participantes (80% do total) do *Good Friday Experiment*, apontou relatos de mudanças positivas de atitudes e comportamentos, sugerindo um efeito positivo a longo prazo da psilocibina³⁶. Apesar das metodologias empregadas nesses e em diversos outros estudos clínicos realizados durante os anos 1960 serem consideradas pouco acuradas dentro da atual perspectiva que envolve rigorosos protocolos de segurança e minimização de vieses, milhares de artigos científicos publicados naquela época descreveram resultados positivos em milhares de pacientes, com efeitos colaterais reduzidos e nível de segurança adequado¹⁹.

A difusão do uso da psilocibina em pesquisas experimentais envolvendo desordens mentais culminou na sua popularização e conseqüente atração do público geral, tornando-a uma substância de uso recreacional, fenômeno similar ao que ocorreu com o LSD e o MDMA. Como conseqüência, também houve a descontinuidade dos ensaios em humanos em 1970, devido a inclusão tanto da psilocibina quanto da psilocina na categoria *Schedule I* (Tabela 1).

As pesquisas acerca do potencial terapêutico da psilocibina em humanos ressurgiram na virada do século. As aplicações bem sucedidas envolvem psicoterapia para amenizar ansiedade causada em pacientes com câncer, dependência química (alcoolismo, tabagismo), depressão em pacientes com resistência a tratamentos convencionais, transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e enxaqueca³⁷. Vale ressaltar que, diferente das medicações psiquiátricas, nos modelos utilizados nos ensaios modernos que avaliam o potencial terapêutico da psilocibina e de outros psicodélicos, estes são utilizados (eventualmente) como parte de um processo psicoterapêutico rigorosamente estruturado. Esse contexto terapêutico inclui uma triagem para excluir pacientes com desordens psicóticas, além de sessões preparatórias com objetivo de fornecer um suporte interpessoal que possa incentivar o foco interno do paciente e uma discussão pós-sessão de experiências, que possa alavancar mudanças duradouras no comportamento e atitude.

A psilocibina aumenta moderadamente a pressão arterial, de modo que indivíduos com problemas cardiovasculares graves também são excluídos na triagem de participantes para um estudo experimental. Tirando os efeitos adversos mais graves que podem ocorrer se as devidas exclusões não forem realizadas numa triagem prévia, os maiores riscos do uso de psilocibina e de outros psicodélicos clássicos são os efeitos psicológicos como ansiedade, medo e reações confusas, que podem levar a comportamentos perigosos em ambientes clínicos não monitorados. Dessa forma, a triagem, a preparação, o acompanhamento constante dos pacientes ao longo do processo psicoterapêutico, bem como discussões com o terapeuta após cada sessão, de modo a criar um vínculo paciente/terapeuta, são protocolos essenciais e vistos como agentes mitigadores para ocorrência de efeitos adversos e indesejados³⁰.

Em 2011, um ensaio clínico piloto envolvendo 12 pacientes em estágio avançado de diferentes tipos de câncer foi realizado visando avaliar o potencial antidepressivo e ansiolítico da psilocibina em doses moderadas (0,2 mg/Kg). As metodologias utilizadas envolveram o monitoramento das experiências e da segurança de cada paciente antes e durante cada sessão experimental, assim como a utilização de testes psicométricos para mensurar níveis de depressão e ansiedade como *Beck Depression Inventory* e *State-Trait Anxiety Inventory*. Foram obtidas respostas fisiológicas e psicológicas positivas referentes à segurança da psilocibina durante as sessões de psicoterapia. Os resultados dos testes psicométricos revelaram redução significativa da ansiedade a partir do primeiro mês de tratamento, além de melhoras no humor. Tais resultados apontam para a viabilidade e a segurança da administração de doses moderadas de psilocibina em pacientes que sofrem de depressão e ansiedade causadas pelo câncer em estágio avançado³⁸.

Estudos posteriores realizados em grupos maiores de pacientes (N=51) e (N=29), confirmaram o potencial das sessões de psicoterapia assistida com psilocibina em aliviar o sofrimento e a ansiedade de pacientes com câncer terminal^{39,40}. Os resultados obtidos nos referidos estudos evidenciaram que a psicoterapia assistida com psilocibina promoveu um incremento da tolerância à dor, além de uma profunda transformação na experiência subjetiva de lidar com o estágio avançado da doença e encarar a finitude da vida. Alguns pacientes também relataram que as sessões de psicoterapia promoveram maior sociabilidade e melhora na forma de encarar culpas e arrependimentos, sentimentos comumente associados à iminência da morte.

Um estudo com objetivo de avaliar efeitos subjetivos adversos leves e agudos causados a longo prazo pelo uso de psilocibina foi publicado em 2011. A análise realizada pelos autores englobou 8 ensaios duplo cegos controlados por placebo envolvendo 110 indivíduos saudáveis que receberam de 1 a 4 doses de psilocibina (45-315 mg/peso corporal). Episódios mais agudos caracterizados por fortes sensações de disforia, ansiedade e pânico ocorreram nas duas maiores dosagens utilizadas em uma proporção relativamente pequena de participantes. Todos os eventos adversos foram controlados através de suporte interpessoal do especialista acompanhante, não sendo necessário em nenhum dos 8 estudos selecionados uma intervenção psicofarmacológica. Entrevistas estruturadas implementadas após o fim do tratamento revelaram que não houve continuidade de uso abusivo de drogas assim como nenhum evento de psicose prolongada ou qualquer outra deficiência funcional a longo prazo nos participantes dos estudos selecionados. Segundo os autores, os resultados obtidos indicaram que a utilização de doses moderadas de psilocibina em indivíduos saudáveis, devidamente preparados, com sessões de psicoterapia prévias e no contexto de um ambiente de pesquisa cuidadosamente monitorado, está associada a um nível de risco aceitável⁴¹.

Atualmente, a psilocibina continua classificada como *Schedule I* de acordo com a *Controlled Substance Act* (Tabela 1). Contudo, os resultados de um estudo realizado em 2018, que avaliou o potencial de abuso da psilocibina quando administrada medicamente – com base na estrutura dos oito parâmetros utilizados por essa mesma lei para regulamentar o uso médico e a segurança de diversas substâncias — revelaram a eficácia médica e segurança da psilocibina no tratamento do sofrimento psiquiátrico de pacientes com câncer terminal, bem como no tratamento da dependência química.⁴² Ainda de acordo com esse estudo, a psilocibina possui um potencial de abuso muito baixo e apropriado pelos critérios da *Controlled Substance Act*, sugerindo que, apesar de serem necessários novos estudos, em caso de uma eventual aprovação da psilocibina como medicamento (até a data de submissão deste artigo encontra-se em fase 2 de ensaios clínicos, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04593563>), sua classificação mais apropriada seria *Schedule IV*, que se refere a substâncias controladas com baixo potencial de abuso (Tabela 1).

Atualmente, a psilocibina é um dos psicodélicos mais utilizados em estudos clínicos devido a sua relativa segurança além do fato de sua duração ativa ser moderadamente longa. Há também estudos que evidenciam seu potencial de utilização em psicoterapia assistida para o tratamento de dependência química⁴³⁻⁴⁵.

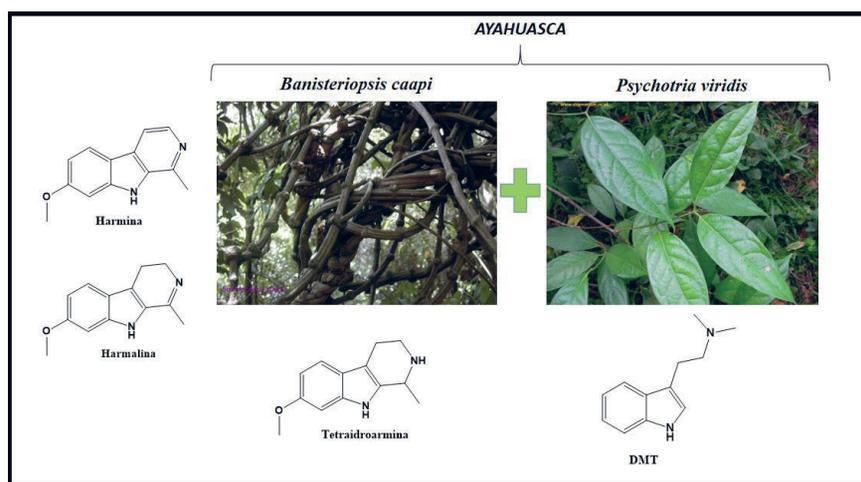
Ayahuasca

Ayahuasca é um termo em língua quéchua (falada por povos indígenas da região andina e amazônica) que significa “vinho da alma”. Também conhecida por diversos outros nomes nativos como *caapi*, *dápa*, *mihi*, *kahí*, *yagé*, *hoasca*, essa bebida enteógena possui histórico de utilização em rituais de cura espiritual por nativos da região amazônica que datam do séc. XV¹.

Para a preparação do chá de ayahuasca, as folhas do arbusto conhecido como chacrona (*Psychotria viridis*) que possui em sua composição o agonista de receptores 5-HT_{2A} *N,N*-dimetiltriptamina (DMT), são utilizadas para decocção juntamente com as cascas de um cipó da região amazônica denominado jagube

ou mariri (*Banisteriopsis caapi*), cuja composição inclui diversas β -carbolinas (Figura 3), que são substâncias conhecidas por inibirem a ação das enzimas monoamina oxidases (MAO-A e MAO-B), sendo, dessa forma, fundamental na preservação da atividade psicotrópica do DMT, quando o chá é administrado oralmente. Em algumas preparações, a chacrona é substituída por outras plantas que contêm DMT em sua composição como, por exemplo, *Diplopterys cabrerana*, *Phalaris tuberosa* e *Acacia simplicifolia*².

Figura 3. Os ingredientes majoritários e os respectivos constituintes químicos e bioativos mais representativos presentes no chá de ayahuasca.



Fonte: Figura elaborada pelo autor com imagens licenciadas *Creative Commons* extraídas da internet

Na primeira metade do século passado, a migração de nordestinos rumo à região amazônica, em diferentes períodos do ciclo econômico da extração da borracha, teve como consequência o surgimento de religiões sincréticas, fundadas por líderes seringueiros nordestinos, que utilizam a ayahuasca como sacramento. São elas o *Santo Daime*, fundada em 1930 pelo maranhense Mestre Irineu e a *Barquinha*, fundada em 1945 pelo mestre Daniel, ambas estabelecidas em Rio Branco, no Acre. A *União do Vegetal* (UDV), surgiu em 1965 por intermédio do mestre José Gabriel na região onde hoje é o Estado de Rondônia. No final dos anos 1980, após a legalização do uso da ayahuasca para fins ritualísticos no Brasil, ocorre um fenômeno de expansão e internacionalização dessas igrejas sincréticas, em especial o *Santo Daime*, para além das fronteiras da Amazônia, fazendo a ayahuasca chegar a 43 países dos cinco continentes⁴⁶.

O processo de expansão da utilização da ayahuasca para fins religiosos despertou o interesse de pesquisadores em investigar o seu potencial psicoterapêutico. Ainda que haja uma grande variedade de substâncias presentes no chá, as pesquisas envolvendo ayahuasca focam nos efeitos do DMT e da harmina (Figura 3), umas das β -carbolinas presentes na composição da bebida. Entretanto, ainda não está claro o papel que essas duas substâncias desempenham nas propriedades ansiolíticas e antidepressivas do chá. No Brasil, o uso da ayahuasca para fins religiosos é legal e vagamente regulamentado pelas leis brasileiras⁴⁷.

Os efeitos físicos causados pela administração de ayahuasca, que incluem efeitos eméticos e purgativos, além de sensações corporais, visões evocadas e recordação de memórias afetivas passadas, são atribuídos ao sucesso no tratamento de dependência química. O ato de vomitar, por exemplo, é visto como parte do processo de desintoxicação do corpo, não somente pela eliminação das toxinas, mas também pela expurgação de emoções mórbidas, funcionando dessa forma como um gatilho para desencadear e potencializar reações psicológicas e espirituais⁴⁸.

Em 1996, foi publicado o primeiro estudo psicofarmacológico com a ayahuasca.⁴⁹ O estudo envolveu 15 participantes selecionados aleatoriamente dentro de um grande número de voluntários, que tinham entre 10 e 18 anos de afiliação na UDV e, portanto, possuíam um histórico de ingestão periódica do chá. Dentre os 15 indivíduos selecionados para o estudo, 2 nasceram dentro da UDV, 3 eram líderes de alguma Igreja, 2 eram filhos dos líderes e 1 genro. Vale ressaltar que um dos critérios para ingressar como membro da UDV é ser abstêmio de qualquer outra substância psicoativa como álcool, tabaco, cocaína, maconha, anfetaminas, etc. Adicionalmente, um grupo controle de 15 indivíduos (variando parâmetros como idade, etnia, estado civil e nível de escolaridade), que nunca haviam tido contato com a ayahuasca, também foi selecionado para o estudo. Todos os 30 indivíduos somando ambos os grupos eram homens.

A metodologia de avaliação dos participantes incluiu entrevistas estruturadas de diagnósticos psiquiátricos, testes de personalidade e avaliações neuropsicológicas. Nesse contexto, 11 dos 15 participantes integrantes do UDV descreveram relatos de uso abusivo de álcool antes de ingressar na seita, dos quais cinco desses relatos estavam correlacionados com comportamento violento. Dois indivíduos chegaram a ser presos. Quatro participantes reportaram histórico de utilização de outras drogas de abuso como cocaína e anfetamina antes de ingressar na seita, e 8 dos 15 participantes afiliados a UDV se declararam viciados em tabaco antes do primeiro ritual com ayahuasca. Ademais, autodescrições dos participantes antes de se associarem a UDV incluíram comportamento impulsivo, agressivo, raiva, rebeldia, irresponsabilidade, alienação e insucesso na vida.

Esse estudo caracterizou a primeira tentativa de aplicar os rigorosos modelos de pesquisa contemporâneos no uso cerimonial da ayahuasca⁴⁹. Em suma, os resultados sugeriram que a utilização da ayahuasca em um contexto estruturado e para fins cerimoniais não causou nenhum tipo de deterioração cognitiva e de personalidade dos pacientes envolvidos, o que estimulou o interesse científico no potencial psicoterapêutico da ayahuasca para tratar dependentes químicos.

Outro estudo mais recente também teve como objetivo avaliar o impacto do uso cerimonial da ayahuasca em reuniões da seita UDV para tratar indivíduos com problemas de dependência química (álcool e tabaco)⁵⁰. Um total de 1947 membros da UDV maiores de 18 anos foram avaliados com base no tempo de associação e na frequência de participação nas cerimônias durante os últimos 12 meses. Foram recrutados membros de 10 diferentes Estados brasileiros. O uso de álcool e tabaco foi avaliado através de questionários desenvolvidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Análises posteriores compararam os níveis de desregramento do uso de álcool e tabaco entre esses membros da UDV com uma amostra de indivíduos sem relação com a seita, obtida a partir de dados do *Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas* (CEBRID) (N = 7.939)⁵¹.

O estudo revelou que a prevalência de transtornos por uso de álcool e tabaco em membros da UDV com média de 10 anos de afiliação e que frequentaram em média 35 reuniões no último ano, é menor comparada com a população geral (dados do CEBRID) (8,2% x 44,3% para álcool e 5,8% x 31% para tabaco), e ainda menor se for levado em conta o subgrupo de membros que possuem 3 ou mais anos de afiliação na UDV (4,1% e 3,1%, para álcool e tabaco, respectivamente). Contudo, somando-se os todas as faixas etárias (18-24, 25-34, e maiores que 35 anos de idade), o histórico de utilização de ambas as substâncias é ligeiramente maior na amostra analisada (integrantes da UDV) do que na população (álcool: 72,2% x 78,6%; 86,6% x 79,5%; 87,7% x 75% / tabaco: 34,9% x 39,5%; 52,8% x 40,8%; 61,3% x 52,6%, respectivamente para as três faixas etárias). Os autores afirmaram também que as condições de ambiente social e interações interpessoais durante o ritual estão relacionados com os impactos positivos do estudo, e que o uso recreacional fora desse contexto social da Igreja pode não ser efetivo em reduzir comportamentos viciantes⁵⁰.

Paralelamente aos estudos que apontam o potencial de uso cerimonial da ayahuasca para tratar dependentes químicos, pesquisadores também vêm investigando o valor terapêutico do uso do chá em pacientes com depressão. O que parece ter sido o primeiro ensaio clínico controlado envolvendo a administração de uma dose única de ayahuasca em pacientes com depressão severa (com média de aproximadamente 11 anos experimentando os sintomas), e resistência a medicamentos convencionais (média de aproximadamente 4 tipos de antidepressivos utilizados sem sucesso) foi publicado em 2019⁵², utilizando uma metodologia bastante estruturada, que excluiu previamente voluntários que não atingiram os níveis de depressão verificado pela pontuação obtida em testes psicométricos como o *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), além do *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS).

Esse experimento duplo-cego envolveu 29 pacientes (dos quais 14 tomaram o chá de ayahuasca e 15 tomaram placebo, que foi formulado para ter o aspecto e sabor da ayahuasca), o que é importante para verificar o efeito real e não permeado por experiências prévias ou crenças acerca da substância. Avaliações fisiológicas e psicológicas foram realizadas antes, durante e uma semana após o tratamento, além de análises de imagens por ressonância magnética funcional do cérebro visando avaliar as funções cerebrais. Ambos os grupos apresentaram diminuição do quadro depressivo, porém com uma melhora significativa do grupo que tomou o chá. Após o sétimo dia de tratamento, o grupo de pacientes que recebeu a bebida enteógena apresentou uma regressão dos sintomas da depressão maior do que 50%, enquanto no grupo placebo a redução foi de 27%. Em relação aos dados referentes a taxa de resposta e remissão em função do tempo (medidos após 1, 2 e 7 dias da dose de ayahuasca), os resultados revelaram que a maior diferença na taxa de resposta foi após o sétimo dia (64% para grupo ativo x 27% para o grupo placebo). A taxa de remissão também revelou maior diferença após o sétimo dia (36% para o grupo ativo x 7% para o grupo placebo)⁵².

Os autores sugeriram uma melhora nos sintomas de depressão severa em todos os pacientes que tomaram ayahuasca após o sétimo dia, enquanto que quatro pacientes do grupo placebo tiveram pioras nos sintomas da depressão. Nenhum evento adverso foi reportado no estudo durante ou após a dose de ayahuasca. Todavia, apesar de todos os participantes terem reportado sensação de segurança, as sessões com a ayahuasca

não foram necessariamente experiências prazerosas, já que muitos pacientes relataram estresse psicológico. A maioria reportou sentir náusea e 57% dos participantes disse ter vomitado, sendo esses os efeitos colaterais mais reportados no estudo, apesar de tradicionalmente, a êmese não ser considerada um efeito adverso. Os autores concluíram que embora os resultados tenham sido promissores, e indicarem a segurança e o valor terapêutico da ayahuasca, quando utilizada em um ambiente clínico supervisionado no tratamento da depressão severa, novos ensaios randomizados com uma população maior são necessários⁵².

Um estudo publicado recentemente ao que tudo indica parece ser o primeiro a avaliar efeitos do uso de ayahuasca a longo prazo⁵³. Os participantes (N=8) foram selecionados a partir de dois estudos abertos prévios^{54,55}, através de um recrutamento via telefone feito por um psiquiatra experiente que realizou novos testes psicométricos de avaliação dos níveis de depressão e ansiedade: *Depression Rating Scale* (HAM-D) and the *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). Apesar de algumas limitações desse estudo como o baixo número de participantes, os resultados sugeriram que a ayahuasca possui nível de tolerância aceitável e que a redução dos sintomas de depressão atribuídos a ingestão de ayahuasca se limita a algumas semanas. Os efeitos negativos reportados pelos participantes foram náusea e vômito⁵³.

3,4-metilenodioximetilamfetamina (MDMA)

Conhecido por diversos nomes informais como “ecstasy”, “Adam”, “XTC”, “molly”, “EA-1475”, dentre outros, o MDMA foi sintetizado pela primeira vez em 1912, na farmacêutica *Merck*, cujo objetivo com o desenvolvimento do MDMA era o de promover uma campanha da empresa para desviar o foco do então recém patenteado fármaco hemostático hidrastinina, que era mantida pela sua maior concorrente, a *Bayer*.⁵⁶

Os primeiros ensaios utilizando MDMA em modelos animais foram realizados após um período de aproximadamente 15 anos de sua síntese inicial. Na época, a *Merck* buscava compostos que pudessem mimetizar o efeito da epinefrina, contudo não há registros dos resultados desses ensaios nos arquivos da empresa, que parece terem sido destruídos durante os bombardeios dos Aliados na II Guerra Mundial⁵⁷.

Embora não seja tecnicamente considerado um psicodélico clássico, o MDMA provoca alucinações moderadas, podendo ter seu efeito em receptores 5-HT_{2A/C} bloqueado pelo antagonista seletivo ketanserina.⁵⁸ Devido a sua propensão em induzir empatia e sociabilidade, o MDMA e substâncias relacionadas foram originalmente denominados “empatógenos”. Posteriormente, o professor David Nichols propôs um novo termo para evitar qualquer tipo de conotação associada com “patógeno” (agente causador de doença), implementando o termo “entactógeno”,⁵⁹ que, na tradução do grego, significa algo próximo de “produzir um toque dentro”. Apesar de seus efeitos subjetivos parecerem ser únicos em comparação com o LSD, ambos os compostos tendem a aumentar a sociabilidade, promover a confiança e melhorar a empatia^{26,60}. Para um maior entendimento sobre a diferença entre psicodélicos clássicos e entactógenos, consulte o artigo de revisão de Jungaberle e colaboradores⁶⁰.

Após sua utilização em programas ultrassecretos do exército americano durante os anos 1950⁵⁷, no

começo dos anos 1960, o MDMA começou a despertar a atenção de pesquisadores vinculados a indústrias e universidades. Especialistas da área já pressupunham suas propriedades psicoterapêuticas. Nessa altura, a primeira publicação da síntese do MDMA na literatura pré-revisada já havia ocorrido⁶¹.

O químico americano Alexander Shulgin, que trabalhava na farmacêutica *Dow Chemical*, possui um papel fundamental no “redescobrimto” do MDMA. Em 1976, após Shulgin experimentar pela primeira vez o MDMA, resolveu distribuir para amigos psicoterapeutas no norte da Califórnia como um fármaco experimental. Alguns anos mais tarde, em 1978, Shulgin viria a publicar juntamente com David Nichols o primeiro estudo envolvendo a ação farmacológica do MDMA em humanos⁶². Essa publicação, aliada ao proselitismo do químico russo-estadunidense, foi sem dúvida o gatilho para a utilização do MDMA em psicoterapia⁶³.

Nos anos seguintes a 1978, os estudos clínicos envolvendo MDMA não seguiram os rigorosos protocolos de controle que os estudos atuais demandam, o que teve como consequência a falta de evidências científicas robustas que confirmassem o seu potencial psicoterapêutico. Além disso, o uso recreacional teve um aumento exponencial nesse período, o que, aliado à falta de estudos envolvendo sua segurança, levou a agência antidrogas americana *Drug Enforcement Agency (DEA)*, a classificar, em 1985, o MDMA como *Schedule I* (Tabela 1)⁶⁴. Esse processo gerou a indignação de vários cientistas e médicos psiquiatras que argumentavam que os benefícios do MDMA haviam sido sobrepujados por especialistas de agências governamentais que reivindicavam seu potencial neurotóxico⁵⁷.

A repercussão por parte da mídia acerca das declarações de alguns cientistas sobre os possíveis benefícios terapêuticos do MDMA, gerou uma explosão na demanda pelo seu uso ilícito, principalmente entre universitários por todo os EUA. Na virada da década de 1980, a popularidade do MDMA se expandia também pela Europa, em especial na ilha de Ibiza, na Espanha, local que muitos consideram ser o berço das festas “rave”⁶⁵.

Em 1987 um estudo pré-clínico de avaliação de toxicidade realizado em cachorros e ratos concluiu que o MDMA não causava lesões histopatológicas no sistema nervoso central dos animais estudados⁶⁶. Quase uma década depois, o primeiro estudo envolvendo os efeitos psicobiológicos do MDMA em humanos foi publicado. Utilizando ensaio duplo-cego randomizado, duas doses diferentes de MDMA (0,25 a 1 mg/kg) e placebo foram administrados em 6 indivíduos com experiências prévias de utilização dessa substância. Nenhuma evidência de desconforto físico ou estresse psicológico foi reportada. O estudo também concluiu que o MDMA produziu um pequeno aumento na frequência cardíaca e na pressão sanguínea⁶⁷.

Em 2002, um estudo experimental em primatas foi realizado pelo *National Institute of Drug Abuse (NIDA)*. Os resultados sugeriram que usuários de MDMA poderiam ter propensão a adquirir Doença de Parkinson.⁶⁸ Todavia, uma tentativa de reproduzir os resultados obtidos foi realizada no ano seguinte sem sucesso, o que levou George Ricaurte, coordenador dos estudos, a uma retratação⁶⁹. Após esse episódio, na virada da década, diversos estudos clínicos foram realizados e seus resultados, que serão descritos com mais detalhes no parágrafo a seguir, indicaram a eficácia e a segurança da administração de MDMA em psicoterapia assistida para tratar transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)⁷⁰⁻⁷⁵.

Em 2011, foi publicado o primeiro ensaio clínico completo dentro de duas décadas nos EUA, visando avaliar o potencial terapêutico do MDMA em pacientes crônicos com TEPT e refratários a tratamentos psicoterápicos e psicofarmacológicos convencionais⁷¹. Foram selecionados aleatoriamente 20 pacientes, que após sessões de psicoterapia preparatórias, foram submetidos a sessões de psicoterapia assistida com duração de 8h, dos quais 12 receberam MDMA (125 mg mais uma dose opcional de 62,5 mg após 2-2,5h da dose inicial) e 8 receberam placebo.

Visando mensurar os sintomas de TEPT ao longo do estudo, entrevistas estruturadas (CAPS-IV, do inglês "*Clinician-Administered PTSD Scale*") foram realizadas, e os resultados indicaram que as diminuições nas pontuações dessas entrevistas foram significativamente maiores nos pacientes que receberam o MDMA, com uma taxa de resposta clínica de 83% (10/12) para o grupo com tratamento ativo, contra 25% (2/8) para o grupo placebo. Não houve relatos de eventos e/ou reações adversas severas. Os efeitos colaterais mais citados no período de 7 dias após de administração de MDMA foram aperto da mandíbula, náusea, sensação de frio, tontura, perda de apetite e equilíbrio prejudicado. Uma das limitações desse estudo foi o fato de, mesmo com o cegamento, alguns participantes identificaram se estavam tomando MDMA ou placebo. É importante salientar também que outros medicamentos foram eventualmente utilizados durante os ensaios, como por exemplo, zolpidem, que foi oferecido com objetivo de melhorar o sono de pacientes após estes serem submetidos a sessões experimentais longas com MDMA, nas quais inevitavelmente revisitavam alguns traumas passados. Além disso, benzodiazepínicos também foram oferecidos visando evitar a supressão do processamento emocional contínuo, que é considerado um elemento importante da fase de integração da terapia⁷¹.

Dois anos mais tarde, outro estudo realizado na Suíça com 12 pacientes e utilizando protocolos semelhantes ao citado no parágrafo anterior, foi publicado. Os resultados sugeriram que a psicoterapia assistida com MDMA para tratar TEPT pode ser segura em um contexto clínico devidamente supervisionado por um médico especialista durante todo o período do tratamento. Nenhum evento adverso sério foi reportado⁷².

No ano de 2018, os primeiros ensaios clínicos duplo-cego randomizados fase 2 foram publicados em dois estudos que seguiram procedimentos metodológicos parecidos^{73,74}. Totalizando 54 pacientes, os ensaios realizados nesses estudos envolveram doses ativas de MDMA entre 75 e 125 mg, e o controle em ambos os casos foi ativo (30 e 40 mg de MDMA, respectivamente). As sessões com MDMA tiveram duração de 8h e testes psicométricos (CAPS-IV) foram implementados com objetivo de mensurar a diminuição dos sintomas de TEPT nos pacientes, que foram monitorados durante 12 meses após a última sessão com MDMA. Os principais efeitos colaterais reportados nas sessões com MDMA envolvendo ambos os estudos foram ansiedade (38), fadiga (27) e dor de cabeça (31). Nenhum evento e/ou reação adversa grave foi reportada. Em suma, os autores concluíram que os resultados obtidos corroboram a eficácia e a segurança da psicoterapia assistida com MDMA para tratar TEPT, e que o protocolo utilizado nos tratamentos oferece alternativas para acelerar significativamente o processo terapêutico com uma substância psicoativa administrada apenas algumas vezes em intervalos de meses, em conjunção com o curso da psicoterapia.

Em 2019, Mithoefer e colaboradores analisaram criteriosamente 6 ensaios clínicos prévios de fase 2

realizados entre 2004 e 2017, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do MDMA em psicoterapia assistida para TEPT⁷⁵. Os resultados desse trabalho reforçaram a eficácia e a boa tolerância desse tratamento em um universo maior de pacientes (N=72, somando os 6 estudos, com doses ativas de MDMA entre 75-125 mg). Os autores concluíram que os resultados promissores obtidos justificavam uma expansão dos ensaios para fase 3, levando a agência reguladora vinculada ao departamento de saúde do governo norte-americano (*Food and Drug Administration*, FDA) a designar esse tratamento como uma terapia inovadora para amenizar os sintomas de TEPT.

Em 2020 foi publicado um estudo envolvendo 107 participantes diagnosticados com diferentes níveis de TEPT, selecionados entre seis estudos prévios de fase 2 para avaliar benefícios e riscos desse tipo de tratamento (psicoterapia assistida com MDMA)⁷⁶. A metodologia consistiu de uma sessão de terapia preparatória de 90 minutos, seguida de duas sessões de psicoterapia assistida com MDMA de 8h com 30 dias de intervalo, além de acompanhamento a longo prazo de 12 meses.

Os participantes selecionados foram separados aleatoriamente em um grupo controle (N=31) dos quais receberam 0, 25, 30 ou 40 mg de MDMA, enquanto que os demais 74 participantes fizeram parte do grupo ativo, recebendo doses de 75, 100 ou 125 mg de MDMA. No total, 91 participantes completaram todo o tratamento e foram submetidos a entrevistas estruturadas (CAPS-IV) para mensurar os níveis de TEPT, cujos resultados revelaram que 82% dos pacientes atingiram uma significância clínica de 15 pontos ou menos na pontuação do CAPS-IV após o fim do tratamento. Questionários de acompanhamento de longo prazo também foram realizados por 83 participantes, dos quais 97,6% reportaram experiências benéficas. Sete participantes (8,4%) relataram experienciar riscos (piora de humor foi o mais reportado com 3 participantes), e dois participantes (3,1%) reportaram que esses riscos se mantiveram nos 12 meses posteriores ao tratamento⁷⁶.

Nenhum paciente reportou os riscos experienciados como severo, e todos os participantes que reportaram algum risco, também reportaram pelo menos um benefício. Comportamentos e ideias suicidas também foram avaliadas (N=68) através do *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS), e os resultados revelaram que após a primeira sessão experimental com MDMA, 86,8% dos participantes reportaram ideias positivas de vida, 42,6% reportaram comportamentos positivos, enquanto que 36,8% reportaram ideias sérias, valor que diminuiu para 1,6% após os 12 meses de acompanhamento a longo prazo. Nenhum participante do estudo apresentou comportamentos suicidas de acordo com esse critério⁷⁶.

Levando-se em conta a data de submissão desse artigo, o primeiro estudo clínico fase 3 (disponível *on line* em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03537014>), capitaneado pelo Dr. Rick Doblin, presidente da MAPS, encontra-se em andamento e envolve aproximadamente 100 participantes de 16 localidades dos EUA, Canadá e Israel. Segundo Doblin, no atual estágio dos avanços envolvendo psicoterapia assistida com MDMA para tratar TEPT, é possível que a partir de 2022 a FDA conceda a aprovação final para uso sob recomendação médica nos EUA⁷⁷.

Na esteira dos avanços que vem sendo realizados nos EUA, foi publicado recentemente o primeiro ensaio piloto controlado utilizando psicoterapia assistida com MDMA para amenizar os sintomas em pacientes

com TEPT no Brasil⁷⁸. Nesse estudo, 24 voluntários passaram pela triagem psiquiátrica, dos quais apenas 9 foram diagnosticados com TEPT. Desses, três foram selecionados para o estudo, todos vítimas de abuso sexual durante a infância (um homem e duas mulheres). Os procedimentos desse ensaio clínico seguiram os rigorosos protocolos desenvolvidos pela MAPS⁷⁹, e envolveu três sessões preparatórias de psicoterapia seguidas por três ciclos mensais, cada uma consistindo de uma sessão utilizando MDMA, seguida por três sessões de psicoterapia integrativa. As sessões preparativas e integrativas tiveram duração de 90 minutos, enquanto que as sessões com MDMA (que corresponderam a dose de 112,5 mg na primeira sessão, chegando até 187,5 mg nas segundas e terceiras sessões) duraram 8 horas. Nenhuma reação ou evento adverso sério foi relatado. Dentre os eventos colaterais brandos reportados, 54 ocorreram nas sessões preparatórias, enquanto que durante as 9 sessões com MDMA, houve 20 relatos de eventos adversos, sendo dores somáticas (4) e tosse (3) os mais frequentes. Contabilizando todas as 45 sessões realizadas (15 para cada um dos 3 pacientes), dores somáticas (22) e ansiedade (21) foram os eventos adversos reportados com maior frequência.

Segundo os autores, apesar do baixo número de participantes nesse estudo preliminar limitar qualquer conclusão definitiva, os resultados são comparáveis com estudos prévios de fase 2 realizados nos EUA, que reportaram uma taxa de sucesso de 60% em mais de 100 casos severos de TEPT⁷⁸. Esses resultados reforçam a necessidade de haver mais estudos como esse no Brasil, um país com um longo histórico de violência urbana que, por sua vez, possui relação com a alta prevalência de TEPT⁸⁰.

Considerações finais e perspectivas

A trajetória da utilização em pesquisa de cada substância abordada nessa revisão narrativa apresenta suas peculiaridades, e nesse contexto, o LSD se coloca como precursor, tendo como protagonista nesse processo o químico suíço Albert Hofmann⁷. Já a psilocibina, alcaloide presente nos cogumelos considerados sagrados do gênero *Psilocybe* possui histórico milenar de utilização por civilizações antigas³², enquanto que a ayahuasca constitui uma bebida enteógena utilizada por nativos da região amazônica desde o séc. XV¹, sendo atualmente utilizada como sacramento em diversas religiões sincréticas no Brasil, e nos quatro cantos do mundo⁴⁶. Por fim, o MDMA foi desenvolvido no início do século passado pela farmacêutica *Merck* sem muitas pretensões terapêuticas inicialmente, todavia acabou tendo até o momento a trajetória mais exitosa no que diz respeito a estudos clínicos robustos que indicam sua eficácia e segurança para uso médico⁷³⁻⁷⁶.

Ensaio clínicos randomizados controlados preliminares realizados na atual década apontam que o LSD^{23,24} e a psilocibina³⁸⁻⁴⁰ apresentam potencial para utilização em psicoterapia assistida em pacientes que são atormentados pela ansiedade e depressão causados pelo diagnóstico e sintomas de doenças terminais como câncer. Adicionalmente, estudos preliminares que avaliaram o potencial de uso cerimonial da ayahuasca para tratar dependência química^{49,50}, além de um ensaio clínico preliminar utilizando uma dose de ayahuasca em pacientes com depressão severa e resistentes a medicamentos convencionais⁵², revelaram resultados promissores.

Das substâncias abordadas neste artigo, o MDMA se encontra no estágio mais avançado na trajetória até sua aprovação final junto à *FDA* para tratar TEPT nos EUA⁷⁷. A psilocibina encontra-se na esteira dessa

jornada bem-sucedida do MDMA, e parece caminhar na direção de uma eventual aprovação junta à *FDA* para utilização em psicoterapia assistida para tratar sintomas de ansiedade e depressão, que são escassamente amenizados pelo tratamento convencional.

No Brasil, foi realizado recentemente o primeiro ensaio clínico piloto visando avaliar o potencial da psicoterapia assistida com MDMA para pacientes diagnosticados com TEPT⁷⁸. Os resultados foram promissores, justificando a realização de novos estudos utilizando populações maiores. Além disso, existem diversos estudos recentes que vem sendo realizados no Brasil, com objetivo de coletar o maior número de evidências científicas que justifiquem a segurança e a eficácia da utilização da ayahuasca como alternativa terapêutica para tratar depressão severa e dependência química^{52-55,81,82}. Não foi encontrado nenhum registro de estudos recentes envolvendo ensaios clínicos modernos utilizando LSD ou psilocibina no Brasil.

O saldo geral dos resultados obtidos nos diversos ensaios clínicos modernos, bem como revisões sistemáticas e meta-análises citadas nesta revisão narrativa, sugere que os psicodélicos podem se consolidar em um futuro próximo como uma possível alternativa terapêutica segura e eficaz para tratar diversos transtornos psiquiátricos, em especial para pacientes crônicos e refratários aos tratamentos convencionais. Contudo, toda precaução na disseminação de novos resultados positivos e eventuais implementações de terapia para o público em geral são primordiais, uma vez que a trajetória da pesquisa envolvendo psicodélicos demonstrou ao longo do tempo que o uso descontrolado dessas substâncias pode causar danos, além de atrapalhar os avanços das investigações científicas. Por conseguinte, para minimizar riscos e repercussões sociais negativas, deve-se ter total cuidado e responsabilidade na condução de ensaios controlados com essas substâncias e, à medida que novos dados forem surgindo e os tratamentos forem sendo regularizados pelas agências competentes, é imprescindível considerar estratégias de segurança, desvio e abuso, de modo a evitar a disseminação não regulamentada dessas substâncias.

Por fim, uma revisão publicada recentemente aponta alguns desafios em realizar pesquisa com psicodélicos, em especial no que diz respeito a limitações e vieses na condução dos ensaios clínicos⁸³. Algumas das limitações e vieses apontados pelos autores são: dificuldades no processo de cegamento por conta dos efeitos ímpares causados pela administração de psicodélicos, falta de estudos comparativos envolvendo diferentes substâncias psicodélicas, viés de expectativa de alguns participantes (que já utilizaram substâncias psicodélicas previamente e isso não é levado em conta na análise), além da pouca representatividade da composição da população geral na seleção dos participantes, em sua maioria caucasianos e moradores de grandes centros urbanos. Adicionalmente, os autores desse estudo revelaram preocupação com a ausência de uma definição rigorosa de técnicas terapêuticas utilizadas nos ensaios modernos com psicodélicos, apontando uma necessidade de padronização dessas metodologias, que depende da mobilização conjunta de Institutos de pesquisa, organizações não governamentais e agências reguladoras que estão envolvidas e engajadas no desenvolvimento e na regulamentação dessas substâncias para uso médico.

Agradecimentos

O autor é grato a Wagner Ramos Campos pela revisão linguística do texto.

Referências

1. Ott J, Hofmann A. *Pharmacotheon: Entheogenic Drugs, Their Plant Sources and History* Natural Products Company; 1997.
2. Schultes RE, Hofmann A, Rátsch C. *Plants of the Gods: Their Sacred, Healing, and Hallucinogenic Powers*. Inner Traditions/Bear; 2001.
3. Osmond H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann NY Acad Sci*. 1957;66(3):418-34.
4. López-Giménez JF, González-Maeso J. Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Curr Top Behav Neurosci* 2018; 36: 45-73.
5. Cassels BK, Sáez-Briones P. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Mescaline. *ACS Chem Neurosci* 2018; 9: 2448-2458.
6. Shulgin A, Shulgin A. *PIHKAL: A Chemical Love Story*. Transform Press; 1995.
7. Hofmann A. *LSD, My Problem Child: Reflections on Sacred Drugs, Mysticism, and Science*. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS); 2005.
8. Sessa B. The History of Psychedelics in Medicine BT – *Handbuch Psychoaktive Substanzen*. In: von Heyden M, Jungaberle H, Majić T (eds). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 1-26.
9. Belouin SJ, Henningfield JE. Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology* 2018; 142: 7-19.
10. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42: 2105-2113.
11. Begola MJ, Schillerstrom JE. Hallucinogens and Their Therapeutic Use: A Literature Review. *J Psychiatr Pract* 2019; 25: 334-346.
12. Muttoni S, Ardissino M, John C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *J Affect Disord* 2019; 258: 11-24.
13. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, Kalin, NH McDonald, WM. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2020 ;177(5):391-410.
14. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Riba J, Zuardi AW, Hallak JCE. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(3):193-213.
15. Stoll WA. Lysergsaure-Diethylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe. [Lysergic Acid Diethylamide, a Phantasticant of the Ergot Class.]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1947; 60: 279-323.
16. Kast EC, Collins VJ. Study of Lysergic Acid Diethylamide as an Analgesic Agent. *Anesth Analg*. 1964;43(3).
17. Pahnke WN, Kurland AA, Goodman LE, Richards WA. LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients. *Curr Psychiatr Ther* 1969; 9: 144-152.
18. Grof S, Goodman LE, Richards WA, Kurland AA. LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *Int Pharmacopsychiatry* 1973; 8: 129-144.
19. Grinspoon L, Bakalar JB. *Psychedelic Drugs Reconsidered*. Lindesmith Center; 1997. (Drug Policy Classics Reprints Series Number 1).

20. Ulrich J, Leary Z, Horowitz M. *The Timothy Leary Project: Inside the Great Counterculture Experiment*. ABRAMS; 2018.
21. Sessa B. Shaping the renaissance of psychedelic research. *Lancet (London, England)* 2012; 380: 200-201.
22. Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 994-1002.
23. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, Brenneisen, R. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 2014; 202: 513-520.
24. 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. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 57-68.
25. Schmid Y, Enzler F, Gasser P, Grouzmann E, Preller KH, Vollenweider FX, Brenneisen R, Müller F, Borgwardt S, Liechti ME. Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Biol Psychiatry* 2015; 78: 544-553.
26. Dolder PC, Schmid Y, Müller F, Borgwardt S, Liechti ME. LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality. *Neuropsychopharmacol.* 2016;41(11):2638-46.
27. Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, Orban C, Muthukumaraswamy SD, Murphy K, Laufs H, Leech R, McGonigle J, Crossley N, Bullmore E, Williams T, Bolstridge M, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris R. Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution. *Curr Biol.* 2016;26(8):1043-50.
28. Fuentes JJ, Fonseca F, Elices M, Torrens M, Farre M. Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Frontiers in Psychiatry* 2020; 10: 943.
29. Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacol.* 2017;42(11):2114-27.
30. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 603-620.
31. Samorini G. The oldest Representations of Hallucinogenic Mushrooms in the world Sahara Desert, 9000-7000 B.P. *Integr J Mind-moving Plants Cult.* 1992;2&3:69-78.
32. Guzman, G.; Allen, J. W.; Gartz J. A Worldwide geographical distribution of the Neurotropic Fungi, an analysis and discussion. *Ann MusCiv Rovereto* 1998; 14: 189-280.
33. Wasson RG. *The Wondrous Mushroom: Mycolatry in Mesoamerica*. City Lights Publishers; 2014.
34. Leary, T. & Metzner R. Use of psychedelic drugs in prisoner rehabilitation. *Br J Soc Psychiatry* 1968; 2: 27-51.
35. Pahnke WN. *Drugs and Mysticism: An Analysis of the Relationship Between Psychedelic Drugs and the Mystical Consciousness: a Thesis [dissertation]*. Cambridge (MA): Harvard Univ.; 1963.
36. Doblin R. Pahnke's "Good Friday experiment": A long-term follow-up and methodological critique. *Journal of Transpersonal Psychology.* 1991;23(1):1-28.
37. Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 2017; 14: 734-740.
38. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, Greer GR. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 71-78.
39. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, Cosimano MP, Klinedinst MA. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1181-97.

40. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1181-97.
41. Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 1434-1452.
42. Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS, Henningfield JE. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*. 2018;142:143-66.
43. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol*. 2015;29(3):289-99.
44. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol*. 2014;28(11):983-92.
45. Garcia-Romeu A, Griffiths RR, Johnson MW. Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr Drug Abuse Rev* 2014; 7: 157-164.
46. Assis GL & Labate BC. Dos igarapés da Amazônia para o outro lado do Atlântico: a expansão e internacionalização do Santo Daime no contexto religioso global. *Religião & Sociedade*; 2014;34:11-35.
47. CONAD. CONSELHO NACIONAL DE POLÍTICAS SOBRE DROGAS. Resolução nº. 1, de 25 de janeiro de 2010. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, D. F., 26 de janeiro de 2010. Seção, I. (2010).
48. Tafur J, Maté G. *The Fellowship of the River: A Medical Doctor's Exploration Into Traditional Amazonian Plant Medicine*. Editora Joseph Tafur; 2017.
49. Grob CS, McKenna DJ, Callaway JC, Brito GS, Neves ES, Oberlaender G, Saide OL, Labigalini E, Tacla C, Miranda CT, Strassman RJ, Boone K B. Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *J Nerv Ment Dis*. 1996;184(2):86-94.
50. Barbosa PCR, Tófoli LF, Bogenschutz MP, Hoy R, Berro LF, Marinho EAV, Areco KN, Winkelman MJ. Assessment of Alcohol and Tobacco Use Disorders Among Religious Users of Ayahuasca. *Front Psychiatry*. 2018;9:136.
51. Carlini EA & Galduróz JCF II. Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: Estudo Envolvendo as 108 Maiores Cidades do País. 2005. São Paulo: CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas.
52. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, Mota-Rolim, Sergio A, Osório FL, Sanches R, dos Santos RG, Tófoli LF, Silveira GO, Yonamine M, Riba J, Santos FR, Silva-Junior AA, Alchieri JC, Galvão-Coelho NL, Lobão-Soares B, Hallak JEC, Arcoverde E, Maia-de-Oliveira JP, Araújo DB. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2019;49(4):655-663.
53. Santos RG Dos, Sanches RF, Osório F de L, Hallak JEC. Long-term effects of ayahuasca in patients with recurrent depression: a 5-year qualitative follow-up . Vol. 45, *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*; 2018. p. 22-4.
54. Osório F de L, Sanches RF, Macedo LR, Santos RG dos, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37(1):13-20.
55. Sanches RF, de Lima Osório F, Dos Santos RG, Macedo LRH, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, et al. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Feb;36(1):77-81.

56. Freudenmann RW, Oxler F, Bernschneider-Reif S. The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction* 2006; 101(9): 1241-1245.
57. Karch SB. A historical review of MDMA. *Open Forensic Sci* 2011; 4: 20-24.
58. Liechti ME, Saur MR, Gamma A, Hell D, Vollenweider FX. Psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after pretreatment with the 5-HT(2) antagonist ketanserin in healthy humans. *Neuropsychopharmacol.* 2000;23(4):396-404.
59. Yensen, R., Metzner, R., Shakespeare, W., and Nichols DE. The great entactogen – empathogen debate. *Newsl Multidiscip Assoc Psychedelic Stud MAPS* 1993; 4: 47-49.
60. Jungaberle H, Thal S, Zeuch A, Rougemont-Bucking A, von Heyden M, Aicher H, Scheidegger M. Positive psychology in the investigation of psychedelics and entactogens: A critical review. *Neuropharmacology*. 2018;142(SI):179-99.
61. Biniński S & Krajewski E. Production of d,1-N-methyl-beta-(3,4-methylenedioxyphenyl)-isopropylamine and d,1-N-methyl- beta-(3,4-dimethoxyphenyl)-isopropylamine. *Acta Pol Pharm.* 1960;17:421-5.
62. Shulgin A, Nichols DE. Characterization of three new psychotomimetics. In: *Psychopharmacology of Hallucinogens*. Pergamon Press, New York, 1978, pp. 74-83.
63. Benzenhöfer U, Passie T. Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin. *Addiction*. 2010;105(8):1355-61.
64. Climko RP, Roehrich H, Sweeney DR, Al-Razi J. *Ecstasy*: a review of MDMA and MDA. *Int J Psychiatry Med.* 16(4):359-72.
65. Calafat A, Stocco P, Mendes F, Simon J, van de Wijngaart G, Sureda MP, Palmer A, Maalste N, Zavatti P. Characteristics and social representation of *ecstasy* in Europe. IREFREA & European Commission; 1998.
66. Frith CH, Chang LW, Lattin DL, Walls RC, Hamm J, Doblin R. Toxicity of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the dog and the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 9: 110-119.
67. Grob CS, Poland RE, Chang L, Ernst T. Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behav Brain Res.* 1996;73(1-2):103-7.
68. Ricaurte GA, Yuan J, Hatzidimitriou G, Cord BJ, McCann UD. Severe dopaminergic neurotoxicity in primates after a common recreational dose regimen of MDMA ("ecstasy"). *Science.* 2002;297(5590):2260-3.
69. Ricaurte GA, Yuan J, Hatzidimitriou G, Cord BJ, McCann UD. Retraction. Vol. 301, *Science*; 2003. p. 1479.
70. Bouso JC, Doblin R, Farré M, Alcázar MÁ, Gómez-Jarabo G. MDMA-Assisted Psychotherapy Using Low Doses in a Small Sample of Women with Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *J Psychoactive Drugs.* 2008 1;40(3):225-36.
71. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. 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. *J Psychopharmacol.* 2011;25(4):439-52.
72. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol.* 2013;27(1):40-52.
73. Ot'alara GM, Grigsby J, Poulter B, Van Derveer III JW, Giron SG, Jerome L, Feduccia AA, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2018;32(12):1295-307.

74. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, Jerome L, Wagner M, Wymer J, Holland J, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Doblin R. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(6):486-97.
75. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Doblin R. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(9):2735-45.
76. Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020 Aug;237(8):2485-97.
77. <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/pcn/article/mdma-assisted-psychotherapy-ptsd-trials-progressing-through-phase-3>
78. Jardim AV, Jardim DV, Chaves BR, Steglich M, Ot'alora G M, Mithoefer MC et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for victims of sexual abuse with severe post-traumatic stress disorder: an open label pilot study in Brazil. *Braz J Psychiatry* 2020; 00: 000-000.
79. <https://maps.org/research/mdma/mdma-research-timeline/4887-a-manual-for-mdma-assisted-psychotherapy-in-the-treatment-of-ptsd>.
80. Ribeiro WS, Mari J de J, Quintana MI, et al. The impact of epidemic violence on the prevalence of psychiatric disorders in São Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One* 2013; 8: e63545.
81. Galvão-Coelho NL, de Menezes Galvão AC, de Almeida RN, Palhano-Fontes F, Braga IC, Soares BL, Maide-Oliveira JP, Perkins D, Sarris J, Araujo DB. Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *J Psychopharmacol* 2020; 34: 1125-1133.
82. Jiménez-Garrido DF, Gómez-Sousa M, Ona G, Dos Santos RG, Hallak JEC, Alcázar-Córcoles A, Bouso JC. Effects of ayahuasca on mental health and quality of life in naïve users: A longitudinal and cross-sectional study combination. *Sci Rep* 2020; 10: 4075.
83. Sellers EM, Romach MK, Leiderman DB. Studies with psychedelic drugs in human volunteers. *Neuropharmacology*. 2018;142:11634.

Contribuição do autor: Coleta de Dados, Conceitualização, Metodologia, Redação – Preparação do original, Redação – Revisão e Edição.

Correspondência

Breno Almeida Soares

basoares@ufj.edu.br / E-mail alternativo: breno.a.soares@gmail.com

Submetido em: 13/07/2020

Aceito em: 02/03/2021