
Aplicações terapêuticas e benéficas do LSD: uma revisão sistemática

Therapeutic and beneficial applications of LSD: a systematic review

Matheus Antônio Garcia Marson

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8187-0001>

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP

E-mail: matheus.marson@edu.famerp.br

João Vicente de Paiva Neto (*in memoriam*)¹

Jayne Zaniratto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0872-1334>

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP

E-mail: psicozanirattojayne@gmail.com

Karina Kelly Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7987-6985>

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP

E-mail: karina.borges@famerp.br

RESUMO

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é uma droga proibida mundialmente, contudo diversos estudos sugerem haver uma variedade de possíveis aplicações terapêuticas e benefícios no tratamento de ansiedade, depressão e abuso de substâncias, além de propriedades nootrópicas. O estudo teve como objetivo verificar aplicações terapêuticas, efeitos relevantes à saúde mental e segurança do LSD como tratamento farmacológico, agente nootrópico e adjunto à psicoterapia. Trata-se de uma revisão sistemática consoante às normas PRISMA, sendo a coleta de dados feita a partir da busca com palavras-chave e equivalentes nas determinadas bases de dados, e posterior seleção manual de artigos. Demonstrou ser uma droga segura, porém com efeitos adversos sérios e restritos a indivíduos propensos. Houve potencial para manejo de abuso de substâncias, resultados foram mais favoráveis como adjunto à psicoterapia para pacientes com doenças que ameaçam a vida. Conclusão: LSD se revelou uma droga segura, seus efeitos foram obtidos em poucas sessões e permaneceram a longo-prazo.

Palavras-chave: LSD, transtornos psicológicos, tratamento psicológico, tratamento farmacológico

ABSTRACT

Lysergic acid diethylamide (LSD) is a banned drug worldwide, however several studies suggest a variety of possible therapeutic applications and benefits in the treatment of anxiety, depression and substance abuse, in addition to nootropic properties. The study aimed to verify therapeutic applications, effects relevant to mental health and safety of LSD as a pharmacological treatment, nootropic agent and adjunct to psychotherapy. This is a systematic review in accordance with PRISMA standards, with data collection based on a search using keywords and equivalents in certain databases, and subsequent manual selection of articles. It has been shown to be a safe drug, but with serious adverse effects restricted to prone individuals. There was potential for substance abuse management, results were more favorable as an adjunct to psychotherapy for patients with life-threatening illnesses. Conclusion: LSD proved to be a safe drug, its effects were obtained in a few sessions and remained in the long term.

Keywords: LSD, psychological disorders, psychological treatment, pharmacological treatment

INTRODUÇÃO

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é uma droga semissintética pertencente a classe dos alucinógenos clássicos, ou psicodélicos, produzida pela primeira vez em 1938 pelo cientista suíço Albert Hofmann, que descobriu acidentalmente suas potentes propriedades alucinógenas em 1943 (NICHOLS & GROB, 2018). Nos anos seguintes, houve grande interesse da comunidade científica em explorar suas propriedades e possíveis aplicações terapêuticas, até o momento de sua proibição ao redor do mundo, durante os anos 70, levando a uma queda brusca nas produções científicas (NICHOLS, 2016; NICHOLS & GROB, 2018).

A Organização Mundial da Saúde, define droga como uma substância que quando inserida no corpo, independente da via, produz alteração de funcionamento do sistema nervoso central, podendo ainda desenvolver algum tipo de dependência. Incluindo ainda a classificação de estimulantes (cafeínas, nicotina, anfetaminas e derivados de cocaína), depressores (morfina, álcool, hipnóticos, solventes, heroína e codeína) e alucinógenos (LSD, mescalina, cogumelos, derivados do cânhamo e outros). Podendo ser subdivididos por grau de dependência (psicossocial e física) e origem (sintético e natural) (CAETANO, 1993).

Segundo o III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira, realizado pela Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ (BASTOS et al., 2017) estimou-se o consumo de substâncias diversas pela população brasileira, apontando que mais de 30% da população havia feito consumo de álcool nos últimos 30 dias, e quanto das substâncias ilícitas, a de maior prevalência foi a maconha, sendo utilizada por mais de 2 milhões de brasileiros. Em relação ao LSD, tópico desta pesquisa, verificou-se que 0,8% da população já consumiu a substância, em algum momento da vida.

Atualmente, o LSD é usado como uma droga recreativa (BAQUIRAN & AL KHALILI, 2020) devido a seus potentes efeitos subjetivos, como alucinações, principalmente visuais, mas também auditivas, táteis e cinestésicas, efeitos variados sobre o estado emocional, sinestésias, alterações cognitivas e na percepção do tempo, pensamentos anormais, sugestibilidade aumentada, assim como experiências de natureza mística (LIESTER, 2015). Contudo, podem ocorrer eventualmente as chamadas *bad trips* (“viagens ruins”), descritas por Nichols e Grob (2018) como “ansiedade aguda e severa, frequentemente acompanhada por medo e agitação, com níveis variados de pensamento delirante ou paranoico.”

Baseado nisso, o objetivo desta revisão é verificar as aplicações terapêuticas do LSD em seres humanos, os efeitos relevantes à saúde mental e a segurança da droga enquanto tratamento psicofarmacológico, agente nootrópico e um agente auxiliar à psicoterapia.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura orientada pelas recomendações PRISMA (GALVÃO, PANSANI & HARRAD, 2015). Foram analisados artigos sem restrição por idiomas, durante o período de agosto de 2020 a janeiro de 2021, com delimitação de tempo entre 1950 e 2021, devido à escassez de estudos recentes, e para maior inclusão de estudos. A busca foi feita por um único pesquisador, em seguida, foi realizada uma revisão por duas revisoras independentes, que preencheram uma ficha cujo modelo se encontra no apêndice A.

A pesquisa foi feita nas bases eletrônicas EMBASE (via Elsevier), LILACS (via BVS), MEDLINE (via PubMed) e da Associação Multidisciplinar para Estudos com Psicodélicos (MAPS), utilizando os operadores booleanos combinados com os descritores desta forma: LSD OR dietilamida do ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*) AND ansiedade (*anxiety*) OR transtornos do humor (*mood disorders*) OR abuso de substâncias (*drug addiction*) OR *microdosing* OR psicoterapia (*psychotherapy*) OR alcoolismo (*alcoholism*); a quantidade de descritores foi elaborada visando uma maior sensibilidade na busca. Tanto a plataforma MAPS quanto a ELSEVIER não possuem ferramenta de busca com opção de filtrar ensaios clínicos randomizados, como ocorre na BVS e no PubMed, assim, a estratégia de busca foi adaptada. Na ELSEVIER, utilizou-se filtro *research articles*; na MAPS foram incluídos apenas os artigos que não fossem duplicatas dos selecionados em outras bases.

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados, necessariamente *in vivo*, e que respondessem à pergunta norteadora. Os de exclusão foram estudos cujo desfecho não tratasse diretamente (dos efeitos) do LSD, e que não foram realizados em seres humanos.

Feitas a seleção dos artigos e a avaliação das revisoras independentes, foi aplicada a escala Cochrane para analisar o risco de viés de cada artigo selecionado, ela consiste em uma ferramenta dividida em duas partes e composta por sete domínios, que são analisados individualmente para verificar se o artigo possui um risco de viés baixo, alto ou incerto (DE CARVALHO, SILVA & GRANDE, 2013).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cargo de orientar melhor o leitor, os artigos da revisão respectivos às informações apresentadas, serão indicados entre colchetes de acordo com sua numeração no quadro 1.

Foram identificados 5117 artigos, após remoção de duplicatas, aplicação de filtros, exclusão por elegibilidade e avaliação dos revisores, obteve-se 28 artigos que foram inclusos nesta revisão. Representação deste procedimento foi detalhado no fluxograma (figura 1).

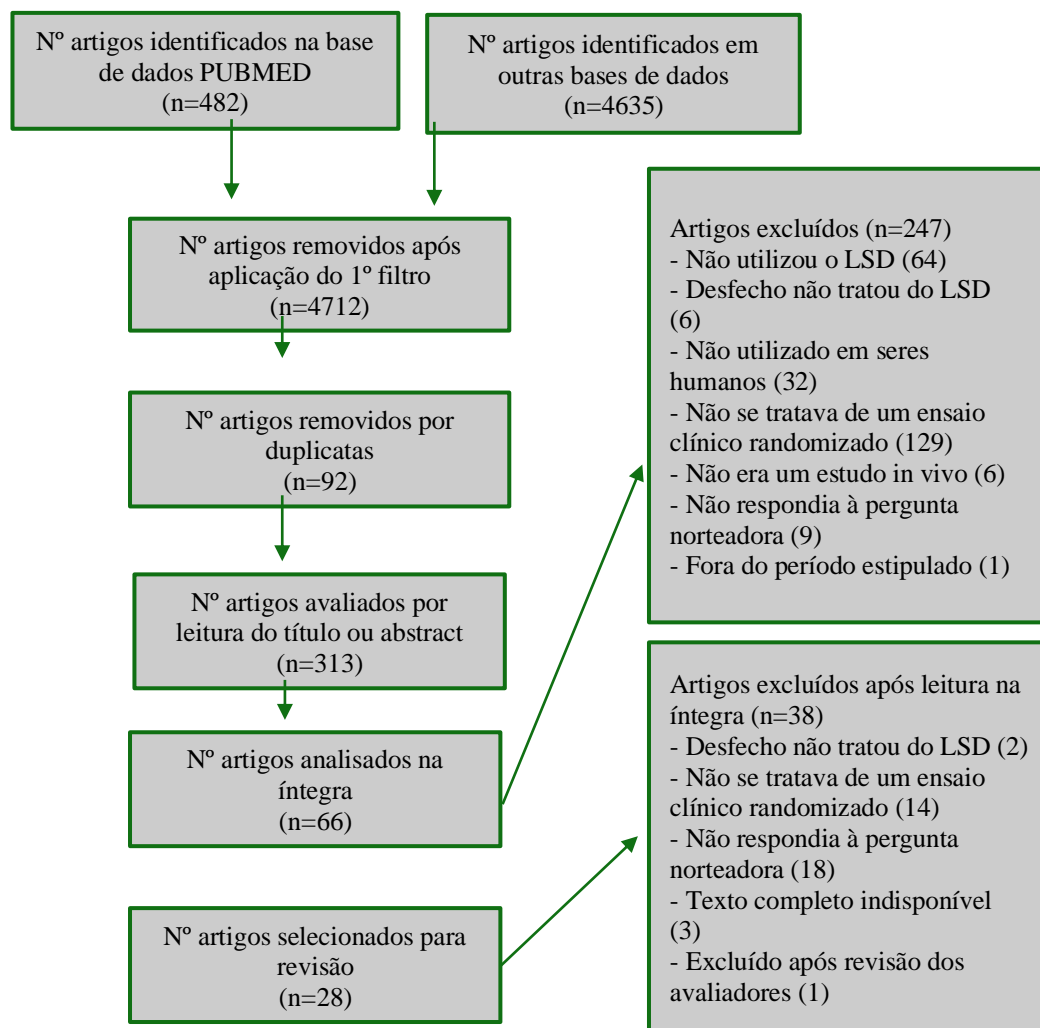


Figura SEQ Figura_1 * ARABIC 1. Fluxograma da seleção dos artigos

A sumarização dos artigos contendo população, informações sobre intervenção e controle, objetivo, resultados e outros detalhes podem ser encontrados no quadro 1. Em relação à intervenção, as dosagens utilizadas variaram de 5 μ g a 500 μ g de LSD, e a via de administração mais utilizada foi a oral, contudo, seis estudos utilizaram administração intravenosa [9,12,13,18,25,27] e um não especificou [1]. A condição controle predominante foi um placebo

inerte, quatro estudos, utilizaram como controle tanto a administração prévia de cetanserina (LSD+Ket) quanto o placebo [14,19,22,26], dois estudos utilizaram placebo ativo, três destes um *microdosing* de LSD [15,20], e dois utilizaram outras drogas, no caso, a combinação de hexobarbital com metanfetamina [2] e combinação de metilfenidato e clordiazepóxido [28], três artigos utilizaram terapias como controle [1,15,18].

Participaram no total 972 pessoas com idades entre 18 e 75 anos, das quais pelo menos 140 já tinham alguma experiência prévia com psicodélicos, porém, dez estudos não especificaram se os participantes haviam feito uso antes [1,2,15,18,19,21,23,24,25,28], o que sugere a possibilidade desse número ser maior; paralelamente, seis publicações exigiram que participantes tivessem usado esses alucinógenos ao menos uma vez [6,9,12,16,17,27], como medida de segurança para evitar reações adversas, estudos restantes tiveram quantidades variadas de indivíduos experientes.

Dez estudos não especificaram se haviam restrições quanto ao uso de drogas lícitas ou ilícitas [1,2,9,13,15,18,23,24,25,28], quatorze restringiram uso de drogas ilícitas durante o tempo das sessões experimentais, por períodos prévios de 48h [6,17], uma semana [16], duas semanas [14,19,22,26] e dois meses [3,4,5,7,8,10,11]; sete artigos consideraram a *Cannabis* à parte das drogas ilícitas, tendo um deles tolerado seu uso moderado [3,5,7,8,11] e outros restringido seu uso até sete dias antes do procedimento [6,17]. Dezesete estudos restringiram uso de álcool por períodos prévios de 8h [3,5,7,8,11], desde a noite anterior [4,7,10,11,16,27] e 24h [6,14,17,20,22,26]. Quinze estudos restringiram a ingestão de cafeína e outras xantinas por períodos prévios de 3h [6,17], 8h [3,5,7,8,11], no dia da aplicação [14,19,22] e na véspera [4,7,10,11,16]. Apenas oito estudos relataram restrições à nicotina, um deles excluiu fumantes [21], e sete instruíram aos participantes que não fumassem antes da sessão por períodos de 60 minutos [14,19,22,26], 2h [16] e 3h [6,17]. Oito estudos efetuaram avaliações de acompanhamento após períodos de duas semanas a 18 meses [1,2,11,13,15,18,20,28]. A apresentação dos resultados se dará segundo tópicos e classificações desenvolvidas, a partir dos artigos analisados.

Resultados da análise de viés

Quanto à análise de viés, uma representação gráfica pode ser encontrada na figura 2. Ela foi feita orientando-se pelas recomendações de Cochrane (DE CARVALHO, SILVA & GRANDE, 2013).

Cinco artigos [1,9,12,15,27] demonstraram risco de viés alto para geração de sequência aleatória, o primeiro artigo [1] utilizou uma alocação em blocos que daria margem para que a sequência fosse deduzida, dois [9,27] atribuíram números pares ou ímpares aos pacientes conforme a ordem de chegada, um outro [12] tratou-se de um estudo simples-cego *crossover*, de forma que não houve geração aleatória, pois todos receberam o placebo na primeira sessão, o estudo [15] permitiu que participantes que não quisessem tomar o LSD compusessem o grupo controle. Dois estudos tiveram o nível de viés avaliado como baixo [2,18], um deles [2] utilizou uma tabela com números randômicos, o outro [18] ressaltou que a análise estatística dos grupos tratado e controle constatou que a randomização gerou grupos equivalentes. Todos os outros tiveram seus riscos de viés avaliados como incertos, por não especificarem como foi feita a geração de alocação.

Identificação dos artigos		Domínios Cochrane						
Nº	Autor	1	2	3	4	5	6	7
1	Luwig et al. 1969	Red	Yellow	Green	Red	Red	Green	Green
2	Robinson et al. 1963	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Green
3	Muller et al. 2017	Yellow	Green	Red	Green	Green	Green	Green
4	Schmid et al. 2014	Yellow	Green	Red	Red	Green	Green	Green
5	Schmidt et al. 2017	Yellow	Green	Red	Green	Green	Green	Green
6	Bershad et al. 2019	Yellow	Yellow	Green	Green	Red	Green	Green
7	Liecht et al. 2017	Yellow	Green	Red	Red	Green	Red	Green
8	Müller et al. 2018	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green
9	Speth et al. 2016	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
10	Schmid et al. 2018	Yellow	Green	Red	Red	Green	Green	Green
11	Dolder et al. 2016	Yellow	Green	Red	Green	Green	Red	Green
12	Carhart-Harris et al. 2015	Red	Red	Red	Green	Green	Green	Green
13	Lebedev et al. 2016	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
14	Dueller et al. 2020	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
15	Bowen et al. 1970	Red	Yellow	Red	Red	Green	Green	Green
16	Hutten et al. 2020	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green
17	Bershad et al. 2020	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Red	Green
18	Savage et al. 1973	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Red
19	Preller et al. 2018	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
20	Gasser et al. 2014	Yellow	Green	Red	Green	Green	Red	Red
21	Neiloufar et al. 2020	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green
22	Barret et al. 2018	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Red	Green
23	Langs et al. 1967	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Red	Green

24	Zegans et al. 1967	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
25	Sanz et al. 2021	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde
26	Preller et al. 2017	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
27	Carhart-Harris et al. 2016	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde
28	Soskin et al. 1973	Amarelo	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Verde

Figura 2. Esquematização das análises do risco de viés segundo escala Cochrane

Legenda - Verde: baixo risco de viés; **Amarelo:** risco incerto de viés; **Vermelho:** alto risco de viés

Dois artigos [2,12] foram considerados como tendo risco alto de viés na ocultação de alocação, o primeiro [2] relatou que o controle foi dado via i.v. e o LSD v.o., de forma que ficou implícito o que foi administrado, o outro estudo [12] tinha um delineamento simples-cego, logo, os profissionais sabiam o que estavam administrando. Nove artigos [3,4,5,7,8,16,20,21,28] tiveram o risco de viés apontado como baixo, oito artigos [3-5,7,8,10,11,20] ressaltaram que o tratamento e o controle estavam em cápsulas idênticas, um estudo [16] relatou que o LSD foi diluído em 1mL de etanol, enquanto que o controle foi administrado 1mL de etanol puro, para que fossem indistinguíveis na hora da aplicação, de forma similar, outro estudo [21] apenas substituiu o etanol por 10 mL de água destilada; ainda nessa vertente, o artigo [28] ocultou a alocação da seguinte forma, o grupo controle recebeu cápsulas com o placebo e água, o grupo tratado recebeu cápsulas idênticas inertes e água com LSD diluído. Os estudos restantes não especificaram como foi feita a ocultação de alocação.

Dez estudos [3-5,7,10-12,15,20,28] tiveram o cegamento de participantes e profissionais julgado como de alto nível de viés, destes, oito [3-5,7,10-12,28] deles apontaram que é difícil manter o cegamento devido aos efeitos psicodélicos óbvios do LSD, principalmente para indivíduos familiarizados com a droga. Um estudo [15] teve um cegamento irregular, pois alguns participantes sabiam que estavam no grupo controle, ainda, outro estudo [20] permitiu que alguns participantes do grupo controle recebessem o tratamento após determinado tempo da pesquisa. Estudos restantes tiveram o nível de viés considerado como baixo.

Sete artigos [1,4,7,10,15,27,28] tiveram alto risco de viés para cegamento dos avaliadores de desfecho, cinco deles [1,4,7,10,28] relataram que houve quebra do cegamento, dois [15,27] deles tinham um delineamento que permitia aos avaliadores tivessem o conhecimento da condição. Os vinte e um artigos restantes tiveram baixo risco de viés.

Quatro artigos [1,2,6,28] tiveram risco de viés para desfechos incompletos avaliado como alto, por ter havido um número significativo de perdas ou por estarem relacionadas com o desfecho. Os vinte e quatro restantes tiveram o risco avaliado como baixo.

Sete artigos [7,11,17,20,22,23,25] tiveram um viés alto no relato de desfechos seletivos, três [7,11,23] por terem sido feitos com estudos já em andamento e/ou desfechos elaborados *a posteriori*, dois [17,22] por relatarem resultados que não foram delineados no protocolo de registro do ensaio clínico e dois [20,25] por não relatarem tudo o que foi avaliado. O restante teve o risco avaliado como baixo.

Quanto a outras fontes de viés, dois artigos [18,20] tiveram altos riscos de viés devido ao desenho do estudo, um deles [20] por permitir que participantes trocassem de grupo após determinado tempo, o outro [18] por ter sido feito com uma população carcerária, da qual alguns participantes assumiram ter participado motivados apenas pela chance de reduzir a pena, dessa forma, dando espaço para viés. Os artigos restantes não demonstraram risco de viés nesse quesito.

A literatura aponta que o viés em revisões têm importância crítica, pois se baseiam nos vieses apresentados ao longo dos estudos utilizados no trabalho, podendo interferir em todas as etapas do trabalho (FONSECA & SÁNCHEZ-RIVERO, 2019). Como apresentado nos resultados, foram encontradas várias formas de vieses ao longo dos estudos, incluindo dificuldade de cegamento de participantes e profissionais, assim como da ocultação de alocação do princípio ativo. Tal perda do cegamento se configura como um problema reconhecido em pesquisas com psicodélicos (SCHENBERG, 2021).

Segurança

Tratando da tolerabilidade e segurança do LSD, oito estudos não relataram os efeitos adversos ocorridos [1,2,9,12,15,18,27,28]. Dos que apresentaram, os efeitos colaterais mais comuns foram cefaléia [4,6,8,11,17,20,24,26], aumento significativo da pressão arterial [4,6,8,11,17,20,24], frequência cardíaca e temperatura [4,8,11,24], midríase [4,11,20,24], ansiedade [13,16,19,23,25] e insônia [10,14,19]. Reações adversas importantes incluíram indução de crise em um indivíduo com síndrome de despersonalização [2] e dois indivíduos de diferentes estudos tiveram ansiedade significativa durante imageamento e tiveram de interromper o exame [13,25], ainda nesse quesito, um estudo [1] relatou que duas sessões com LSD tiveram de ser interrompidas, mas sem especificar motivo.

Efeitos adversos mais comuns observados foram: alucinações, distorções perceptuais, cefaleia, aumento moderado da pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura corporal, midríase, ansiedade transitória, náuseas e insônia. Consoante a isso, Holze et al. (2021) realizaram uma análise conjunta (*pooled analysis*) que se propôs a investigar

farmacologicamente o perfil de segurança do LSD em quatro ECs com indivíduos saudáveis, dos quais dois coincidem com os selecionados nesta revisão, obtendo como efeitos mais prevalentes a falta de concentração, cefaléia, cansaço ou fraqueza, perda de apetite, tontura, inquietação e os mesmos efeitos simpatomiméticos; ainda, seis indivíduos relataram *flashbacks* um tempo após a administração. Pontua-se certa divergência entre observado nesta revisão e no trazido por Holze et al. (2021), pois, analisando conjuntamente grupos diferentes de estudos, diferentes efeitos se destacaram, dado que uns podem ocorrer mais em pacientes clínicos se comparado a indivíduos saudáveis. Esses achados concordam com revisão de Reiche et al. (2018) tratando dos alucinógenos serotoninérgicos, que relatou como efeitos adversos: náusea, cefaléia e aumento moderado da pressão arterial, ainda, apenas um estudo se sobrepõe àqueles incluídos nesta revisão.

Reações adversas severas ocorreram em 3 do total de 972 indivíduos inclusos nesta revisão, sendo que um deles já tinha uma síndrome de despersonalização [2], evidenciando possível irregularidade nos critérios de elegibilidade que permitiram a participação de um paciente vulnerável. Vindo ao encontro dos achados, meta-análise de Krebs & Johansen (2012) evidenciou oito casos de reações adversas graves em total de 536 participantes dos quais dois já foram inclusos nessa revisão [1, 15], entre os restantes, duas pessoas se comportaram de forma “bizarra”, uma convulsionou, uma apresentou confusão moderada nos dias seguintes após a experiência e a última reação adversa não foi especificada. Como suporte adicional à segurança e tolerabilidade do LSD, tanto a revisão sistemática de Reiche et al. (2018) quanto a análise conjunta de Holze et al. (2021) não relataram qualquer reação adversa grave.

O mesmo padrão de baixa proporção entre número de doses e número de efeitos adversos é observado em outros psicodélicos, como em estudo epidemiológico realizado a partir de registros da União do Vegetal (TÓFOLI, 2011), que apontou a notificação de 51 ocorrências em saúde mental — das quais 29 tinham características psicóticas — entre dezembro de 1994 e dezembro de 2007, chegando a uma estimativa de risco de psicose por administração de Ayahuasca de 1 para cada 53.793 doses, ou seja, aproximadamente 0,0000186% de chance. Contudo, mantêm-se as ressalvas trazidas pelo próprio estudo: os números utilizados para a realização do cálculo estatístico foram estimativas da quantidade real de usuários durante o período, para ser membro o indivíduo deve ser maior de 18 e todos deveriam passar por uma espécie de triagem para exclusão daqueles com transtornos mentais. Ou seja, o risco de quase

0,00002% de chance de ter uma psicose com uma dose de Ayahuasca seria generalizável teoricamente apenas para adultos saudáveis, e não para a população em geral.

Parâmetros clínicos avaliados

Quanto aos parâmetros avaliados, dezessete estudos avaliaram o estado subjetivo [3-8,10,11,13,14,16,17,19,21,22,26,27], dez realizaram avaliações cognitivas [5,6,9,12,16,18,21,23-25], nove avaliaram as condições psicológicas, experiências místicas e atitudes sobre a vida [1,7,10,12,16,20,21,27,28], doze aplicaram testes de personalidade [10,12-14,18,23,24,27,28], oito verificaram a sociabilidade [1,2,6,11,14,15,19,28], oito realizaram exames de neuroimagem [3,5,8,9,13,14,17,19], e dois avaliaram a abstinência [1,18].

Os parâmetros clínicos variaram de acordo com os estudos, assim como apresentado nos resultados, sendo discutidos, os dados, ao longo das demais subseções do presente artigo, incluindo os aspectos de neuroimagem, características cognitivas e do humor.

Uso abusivo de substâncias

Tem-se três estudos tratando do alcoolismo, o primeiro [1] evidenciou melhora estatisticamente significativa (teste t pareado, $p \leq 0,05$) em todos os grupos, mas não demonstrou diferença entre condições quanto à abstinência, ajustamento social, sintomatologia e personalidade.

Tanto o segundo artigo [15], que resultou em dois ensaios clínicos na mesma publicação, que não detectaram diferenças estatisticamente significantes, mesmo após dados de ambos terem sido analisados juntos (qui-quadrado, $p > 0,05$), destaca-se que ambos avaliaram ajustamento social e abstinência na mesma escala, permitindo que possível melhora em qualquer dos domínios fosse mascarada.

Outro estudo investigou a eficácia da terapia assistida por LSD em reabilitar usuários de heroína em situação de reclusão [18], como resultado, obteve-se que 25% do grupo tratado permaneceu em total abstinência por ao menos um ano depois das sessões, ao passo que 5% do grupo controle teve o mesmo resultado (qui-quadrado, $p < 0,05$), apesar disso, apenas uma tendência foi obtida (qui-quadrado, $p < 0,02$) a favor do grupo tratado, dado que as médias aferidas entre os grupos durante acompanhamento não alcançaram uma diferença significativa,

dessa forma, demonstrando que o tratamento com LSD aumentou de forma importante a probabilidade de resultado ótimo, enquanto não demonstrou o mesmo efeito sobre o resultado de modo geral.

Notam-se resultados favoráveis ao LSD a curto prazo, com posterior homogeneização entre grupo tratado e controle [1]. Isso concorda com revisão sistemática relatando eficácia terapêutica estatisticamente significativa a curto e médio prazo (FUENTES et al., 2020). Estendendo esses resultados, meta-análise de Krebs & Johansen (2012), que incluiu seis ensaios clínicos (EC) com LSD, constatou que efeitos terapêuticos em relação ao etilismo se estenderam por até 6 meses de forma estatisticamente significativa. Uma possível explicação para a diferença entre os resultados pode ser a realização de uma análise estatística extensiva feita na meta-análise, que conseguiu detectar a significância de resultados que não atingiriam o mesmo grau de significância quando considerados isoladamente. Esse padrão de perda significativa dos resultados a longo prazo já havia sido descrito por Mangini (1998), que também sugeriu relação entre maior suporte social e permanência de resultados positivos mais duradouros. De forma complementar, em outra revisão, apontou-se que diversos psicodélicos clássicos demonstraram potencial similar no manejo do etilismo (DOS SANTOS & HALLAK, 2020).

O estudo usando LSD como intervenção para abuso de heroína [18] em população carcerária relatou que uma porcentagem maior dos indivíduos tratados se manteve abstinente durante os 12 meses de acompanhamento quando comparado grupo ao controle. Isso concorda com um EC (LUDWIG & LEVINE, 1965) utilizando cinco intervenções diferentes em “usuários de drogas pós-narcóticos”, obtendo resultados favoráveis à eficácia do LSD, mas deve-se considerar que esse estudo não possui boa qualidade metodológica de acordo com critérios atuais e, portanto, seu apoio aos resultados é limitado. Ainda, estudo populacional mostrou associação estatisticamente significativa entre o uso de psicodélicos — com destaque para o LSD — e menor risco de abuso, ou dependência, de opioides no ano anterior ao da coleta de dados (PISANO et al., 2017). Em posse dessas informações, considerando os efeitos observados sobre o etilismo, sugere-se que o LSD possa ter eficácia no tratamento, não só do etilismo, mas também no abuso de opioides, com a ressalva de que o estudo [18] da revisão foi realizado em condições bastante específicas, exigindo cautela com as generalizações. Assim, consoante ao destacado por dos Santos & Hallak (2020) em relação às limitações dos estudos, verifica-se a necessidade de novos ECs.

Psiconeuroses

Um estudo [2] comparou três tipos de tratamento para psiconeuroses, terapia tradicional, terapia com ab-reação induzida por LSD e terapia com ab-reação induzida por combinação de hexobarbital e metanfetamina. Usando ajustamento satisfatório e remissão completa dos sintomas como parâmetros de comparação dos efeitos de cada tratamento, não houve diferença significativa entre os três grupos do estudo (qui-quadrado, $p > 0,05$).

O próximo estudo [20] avaliou duas sessões de psicoterapia assistida por psicodélicos em pacientes com doenças que ameaçassem a vida, comparando grupo tratado com 200 μ g de LSD e grupo controle, que recebeu placebo ativo contendo 20 μ g de LSD. Resultados obtidos foram favoráveis ao grupo tratado, atentando-se primeiramente aos fatores avaliados pelo *State-Trait Anxiety Inventory*- STAI, em ambos domínios ansiedade-traço e ansiedade-estado, o tratamento produziu melhoras estatisticamente significantes após os 2 primeiros meses de acompanhamento (ANOVA com medidas repetidas, $p = 0,033$), e resultados persistiram até 12 meses após as sessões. Ainda, medidas secundárias dos resultados reforçaram resultados do STAI, evidenciando resultados positivos no *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-EORTC-QLQ, Symptom Checklist-90-Revised* -SCL-90-R e Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar-HADS e que superaram os do placebo ativo, contudo, essas medidas secundárias não tiveram sua significância estatística analisada.

O estudo seguinte [28] avaliou a condição do LSD enquanto um adjunto à psicoterapia para pacientes psicossomáticos não psicóticos, porém, os resultados não demonstraram que a psicoterapia assistida por LSD foi significativamente superior (ANOVA para dois critérios, $p > 0,05$) à psicoterapia com placebo ativo (25 mg de metilfenidato combinado com 25mg de clordiazepóxido) de forma geral, e havia uma tendência para as pontuações de autorrelato retornarem para seus níveis pré-tratamento após os 18 meses. Incluindo ainda, diferenças pontuais em determinados domínios das escalas que atingiram significância estatística, (ANOVA para dois critérios, $p < 0,05$) apontando que mudanças no grupo controle tendiam a estar no sentido de um aumento da conscienciosidade e maior estabilidade emocional, enquanto que pacientes do grupo tratado tendiam a serem menos convencionais, conscienciosos e estarem menos em conformidade com a norma.

Estudo [2] demonstrou que o LSD não foi significativamente mais eficaz do que as outras duas intervenções no tratamento de sintomas neuróticos. Isso concorda em partes com resultados da revisão de Fuentes et al. (2020) trazendo dois estudos utilizando LSD como

intervenção para sintomas neuróticos, dos quais um obteve melhores resultados em termos de saúde mental geral após 6 e 12 meses da administração, enquanto o outro, apesar de ter relatado mudanças importantes no grupo tratado, não obteve significância estatística. A partir disso, a mesma revisão destacou o apontado por Pahnake et al. (1970), que os desfechos de estudos com psicodélicos dependem acentuadamente das condições ambientais e da metodologia utilizada (*set & setting*). Comparando com outros psicodélicos, meta-análise que incluiu quatro EC com psilocibina demonstrou redução dos sintomas ansiosos e depressivos (GOLDBERG et al., 2020). De forma similar, EC randomizado utilizando ayahuasca — bebida que contém o psicodélico DMT (dimetiltryptamina) — em pacientes com depressão resistente ao tratamento relatou reduções na intensidade de sintomas ansiosos e depressivos, que duraram desde as primeiras horas a partir da ingestão da bebida até sete dias depois (PALHANO-FONTES et al., 2019).

Estudo piloto [20] envolvendo pacientes com doenças que ameaçam a vida obteve redução significativa da ansiedade, que permaneceu por até 12 meses, conforme estudo de acompanhamento (GASSER, KIRCHNER & PASSIE, 2015). Em concordância com isso, a revisão de Bogenschultz & Ross (2016) relata outros estudos aplicando o LSD em pacientes com doenças graves, tendo como resultado redução do medo da morte, da percepção da dor e melhora do humor. Ainda, a mesma revisão também trouxe estudos utilizando dipropiltryptamina e psilocibina — também alucinógenos serotoninérgicos — em pacientes terminais ou com risco de vida, obtendo resultados semelhantes.

Estudo [28] avaliando efeitos do LSD sobre transtornos psicossomáticos não demonstrou efeitos significativos. Isso corrobora com outro estudo da revisão [2] cujos resultados também não obtiveram significância estatística. No entanto, segundo revisão feita por dos Santos (2020), o LSD seria capaz de reduzir a percepção da dor por até três semanas a partir de sua administração, também trazendo benefícios para variáveis como sono, humor e qualidade de vida. Apesar disso, a revisão tratou de ensaios clínicos não controlados e com amostras pequenas, conferindo contribuição limitada aos achados desta revisão. Dessa forma, ainda não é possível determinar de forma concreta tanto a eficácia quanto a ineficácia do LSD no tratamento de transtornos psicossomáticos e/ou da dor, o que exige EC seguindo diretrizes atuais.

Microdosing

Quatro artigos [6,16,17,21] investigaram efeitos do *microdosing*. Partes de um mesmo estudo, o primeiro, foram publicados em dois artigos, um deles [6] tratando dos efeitos sobre o humor, a cognição e a resposta à estímulos afetivos, e o outro [17] tratando da atividade cerebral, ambos coletaram dados sobre efeito da droga e estado subjetivo.

Primeiro artigo [6] demonstrou que doses de 1/20 a 1/10 das usadas recreativamente produziram efeitos mensuráveis modestos nas medidas das escalas de efeito da droga. Nas mesmas doses, houve tendência a aumentar número de tentativas feitas na tarefa de criatividade (RAT), mas sem afetar a quantidade de acertos, porém, esse aumento não alcançou significância estatística (ANOVA medidas repetidas, $p=0,07$). Também, não foi possível detectar melhoras na cognição por meio do *Digit Symbol Substitution Test* -DSST e *N-Back task*. Ainda, LSD aumentou significativamente (ANOVA medidas repetidas, $p<0,01$) níveis da subescala “Vigor” do *Profile of Moods State* - POMS. Por fim, diminuiu medidas de positividade das imagens com carga emocional positiva.

O artigo seguinte [17] demonstrou que *microdosing* não produziu alterações estatisticamente significantes no *Five Dimensional Altered States of Consciousness*- 5D-ASC, como pôde ser observado pela ausência de efeitos psicodélicos, também, a droga aumentou conectividade (*seed-based*) da amígdala com giro angular direito, giro frontal medial direito e cerebelo, e diminuiu a conectividade da amígdala com giro temporal superior e bilateralmente com giro pós-central. Aumento na conectividade funcional (FC) entre amígdala e giro frontal medial direito foi positivamente correlacionado ($r=0,49$; $p<0,03$) com humor positivo após a droga.

Outro estudo [16] avaliou efeitos do *microdosing* sobre a cognição e o humor, relatando os seguintes efeitos cognitivos, aumento estatisticamente significativo (ANOVA medidas repetidas, $p=0,04$) da concentração após dose de 10 μ g, ademais, uma redução da concentração e produtividade após 20 μ g (ANOVA medidas repetidas, $p<0,01$). Também relatou diminuição da velocidade de processamento com 20 μ g sem diminuir a precisão, paralelamente, verificou-se autorrelatos sobre a concentração e a produtividade que apontaram para a piora desses constructos, o que é exposto pelo artigo como conflitante e demonstra discrepância entre a performance otimizada, conforme as medidas objetivas, e o prejuízo no desempenho, de acordo com a percepção subjetiva. Ainda, o controle cognitivo não foi afetado. Quanto ao afeto, o LSD aumentou significativamente o humor positivo, mas também a ansiedade e a confusão

(ANOVA medidas repetidas, todos valores de $p < 0,05$). A dose mínima em que os efeitos foram notáveis foi de 5 μ g.

Um dos estudos [21] buscou verificar a segurança do *microdosing* em adultos mais velhos, com idades entre 55 e 75 anos. O LSD foi bem tolerado, e a frequência de efeitos adversos foi similar à do grupo placebo, com exceção da cefaleia, no entanto a intensidade foi de leve a moderada e não prejudicaria as atividades cotidianas. Alterações cognitivas não foram detectadas.

Os resultados apresentados nesta revisão concordam em grande parte com revisão realizada por Bornemann (2020), que reuniu diversos estudos observacionais, quase-experimentais e experimentais envolvendo *microdosing*, não só com LSD, mas outros psicodélicos também.

Um dos efeitos do *microdosing* com LSD que pôde ser observado foi a redução de lapsos atencionais em teste que mensura atenção seletiva (PVT), tendência para diminuição do tempo de reação [16] e melhora da criatividade (*insightfulness*) [6, 16]. Isso corrobora os resultados da revisão de Bornemann (2020), relatando que, de forma geral, o *microdosing* exerceu efeitos positivos sobre a cognição, aumentando o foco, criatividade e produtividade. De forma complementar, estudo desta revisão [6] demonstrou que o *microdosing* aumentou o “vigor” e o alerta (*arousal*), dando suporte ao trazido em estudo de Johnstad (2018), em que usuários consideravam o *microdosing* com LSD como tendo efeitos mais estimulantes se comparado com a psilocibina. Conforme sugerido por Hutten et al. (2019), esse caráter mais estimulante do LSD torná-lo-ia mais compatível com o tratamento de transtornos como o TDAH. Em oposição a isso, os estudos também demonstraram certa inconsistência entre si, dado que dois deles não demonstraram efeitos significativos sobre a cognição [6, 21] e um deles obteve redução na velocidade de processamento [16]. A inconsistência dos achados pode estar relacionada a diversos fatores, como: número pequeno de participantes que dificulta ter uma amostra mais representativa (DOS SANTOS & HALLAK, 2020), e diferenças entre as populações dos estudos, diferenças interindividuais da metabolização do LSD que levariam a maiores variações nas concentrações plasmáticas da droga em meio aos indivíduos [16]. Ainda, estudo [21] levantou a questão do *ceiling effect* como explicação para ausência de alterações cognitivas no estudo, ou seja, as melhoras cognitivas seriam específicas para casos com déficits cognitivos pré-existentes associados a alguma condição de saúde, como é o caso do TDAH, ou déficits cognitivos associados ao envelhecimento.

A revisão de Bornemann (2020) também está de acordo com o que foi observado nesta revisão em relação aos efeitos sobre o estado emocional, mostrando que o *microdosing* foi capaz de produzir elevação do humor, reduzir sintomas relacionados à depressão, ansiedade e estresse. Deve-se ter em mente que aqui também foi relatado aumento em sintomas de ansiedade, mas que foram tolerados pelos participantes. Isso concorda com sugerido por Hutten et al. (2019), que levantou a possibilidade de aqueles mesmos efeitos ativadores do *microdosing* com LSD poderem torná-lo menos adequado para o tratamento de transtornos ansiosos. De forma consistente, estudo de Johnstad (2018) também relata que alguns usuários de *microdosing* relataram sentir aumento da ansiedade, ou mesmo exacerbação de sintomas ansiosos ou de ansiedade social.

Estudo [6] levantou a possibilidade de que os supostos benefícios atribuídos ao *microdosing* só se tornariam significativos com a administração repetida ao longo de vários dias. Consoante a isso, demonstrou-se que administração de microdoses de LSD (5, 10 e 20µg) foi capaz de elevar níveis plasmáticos de BDNF (*brain-derived neurotrophic fator*; Hutten et al., 2020), aumento esse que se acredita desempenhar papel crucial no tratamento de vários transtornos psicológicos (BRUNONI, LOPES & FREGNI, 2008). Dando suporte à ideia de que o LSD promoveria sinaptogênese e plasticidade sináptica induzindo uma cascata de reações envolvendo o BDNF (LY et al., 2018).

Em todo caso, apesar das evidências favoráveis, elas são fracas e deixam ainda muitas lacunas que não permitem afirmar que a prática do *microdosing* com LSD seja eficaz como tratamento de condições psicológicas, dado que muitas das informações advêm de estudos observacionais *online*, i.e., altamente passíveis de viés e com qualidade metodológica insuficiente, sendo necessários ainda ECs randomizados para esclarecer essas questões levando em conta a influência do efeito placebo sobre os resultados (ONA & BOUSO, 2020).

Indivíduos saudáveis

Foram evidenciados dados quanto a indivíduos saudáveis como efeitos difusos no encéfalo, porém não serão abordados nos resultados e/ou discussão do presente artigo.

Forças e limitações do estudo

A presente revisão sistemática reuniu evidências consistentes de que o LSD seja um tratamento em potencial para determinadas condições psicológicas, porém deve-se ter em mente que ela foi conduzida por um único revisor, o que a torna vulnerável ao viés pessoal deste. Outra questão é a da realização cada vez mais frequente de estudos com a droga, devido

ao renascimento da psiquiatria psicodélica, de forma que, no meio tempo entre o término desta pesquisa e sua publicação, novos estudos surgiram que não foram incluídos na pesquisa.

Por outro lado, este estudo faz parte de uma das poucas literaturas existentes até o momento em língua portuguesa que trata dos usos terapêuticos dos psicodélicos, mais especificamente do LSD. Isso é relevante, dado que o Brasil ocupa o 58º lugar (de total de 111 países) em ranking referente ao nível de proficiência em inglês (EF EPI, 2022), língua em que a maioria dos estudos da área estão disponíveis. Dessa forma, o acesso será facilitado a estudantes que não tenham domínio da língua inglesa.

CONCLUSÃO

O LSD demonstrou resultados favoráveis para o uso no tratamento de transtornos de ansiedade e no abuso de substâncias, porém com poucas aplicações e resultados a longo prazo. Verificou-se que é uma droga segura e compatível com o uso em tratamentos psicofarmacológicos, assim como é uma possibilidade de auxiliar na psicoterapia. Do mesmo modo que, apurou-se que o alucinógeno induz profundas experiências subjetivas, que se correlacionaram com alterações difusas da função encefálica.

Resultados dos estudos com *microdosing* foram promissores e apontam para o que pode ser uma nova estratégia de intervenção com o LSD, ainda pouco explorada, demonstrando potencial para aplicação segura em idosos de até 75 anos.

REFERÊNCIAS

BAQUIRAN, Máximo; AL KHALILI, Yasir. Lysergic acid diethylamide toxicity. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

BASTOS, Francisco Inácio Pinkusfeld Monteiro et al. III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira. 2017.

BOGENSCHUTZ, Michael P, & ROSS, Stephen. “Therapeutic Applications of Classic Hallucinogens.” Current topics in behavioral neurosciences vol. 36 (2018): 361-391. Doi:10.1007/7854_2016_464

BORNEMANN, Joel. The viability of microdosing psychedelics as a strategy to enhance cognition and well-being-an early review. Journal of Psychoactive Drugs, v. 52, n. 4, p. 300-308, 2020.

BRUNONI, André R.; LOPES, Mariana; FREGNI, Felipe. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 11, n. 8, p. 1169-1180, 2008.

CAETANO, Dorgival. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. In: *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. Editora Artes Médicas Sul, 1993.

DE CARVALHO, A.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*, v. 18, n. 1, p. 38-44, 2013.

DOS SANTOS, Rafael G. et al. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert review of clinical pharmacology*, v. 11, n. 9, p. 889-902, 2018.

DOS SANTOS, Rafael G.; HALLAK, Jaime E. C. Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: a review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 108, p. 423-434, 2020.

EF EPI. O Índice de Proficiência em Inglês da EF – Brasil. (2022). EF EPI. [Acesso em 30 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.ef.com.br/epi/regions/latin-america/brazil/>

FONSECA, Nino; SÁNCHEZ-RIVERO, Marcelino. Revisões sistemáticas da literatura: Uma súmula para as ciências sociais. 2019. Doi: 10.18089/DAMeJ.2019.35.5

FUENTES, Juan José et al. Therapeutic use of LSD in psychiatry: a systematic review of randomized-controlled clinical trials. *Frontiers in psychiatry*, p. 943, 2020.

GALVÃO, Taís F.; PANSANI, Thais de S. A.; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e serviços de saúde*, v. 24, p. 335-342.

GASSER, Peter; KIRCHNER, Katharina; PASSIE, Torsten. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *Journal of psychopharmacology*, v. 29, n. 1, p. 57-68, 2015.

GOLDBERG, Simon B. et al. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry research*, v. 284, p. 112749, 2020.

HOLZE, Friederike et al. Safety pharmacology of acute LSD administration in healthy

subjects. *Psychopharmacology*, p. 1-13, 2021.

HUTTEN, Nadia R. P. W. et al. Low doses of LSD acutely increase BDNF blood plasma levels in healthy volunteers. *ACS pharmacology & translational science*, v. 4, n. 2, p. 461-466, 2020.

HUTTEN, Nadia R. P. W. et al. Self-rated effectiveness of microdosing with psychedelics for mental and physical health problems among microdosers. *Frontiers in psychiatry*, v. 10, p. 672, 2019.

JOHNSTAD, Petter G. Powerful substances in tiny amounts: An interview study of psychedelic microdosing. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*, v. 35, n. 1, p. 39-51, 2018.

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

LIESTER, Mitchell B.. "A review of lysergic acid diethylamide (LSD) in the treatment of addictions: historical perspectives and future prospects." *Current drug abuse reviews* 7 3 (2015): 146-56 .

LUDWIG, Arnold M.; LEVINE, Jerome. A controlled comparison of five brief treatment techniques employing LSD, hypnosis, and psychotherapy. *American journal of psychotherapy*, v. 19, n. 3, p. 417-435, 1965. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.1965.19.3.417>

LY, Calvin et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell reports*, v. 23, n. 11, p. 3170-3182, 2018.

MANGINI, Mariavittoria. Treatment of alcoholism using psychedelic drugs: a review of the program of research. *Journal of psychoactive drugs*, v. 30, n. 4, p. 381-418, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1080/02791072.1998.10399714>

NICHOLS, David E, & GROB, Charles S. "Is LSD toxic?". *Forensic science international* vol. 284 (2018): 141-145. Doi:10.1016/j.forsciint.2018.01.006

NICHOLS, David E. "Psychedelics." *Pharmacological reviews* vol. 68,2 (2016): 264-355. Doi:10.1124/pr.115.011478

ONA, Genís; BOUSO, José Carlos. Potential safety, benefits, and influence of the placebo effect in microdosing psychedelic drugs: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 119, p. 194-203, 2020.

PALHANO-FONTES, Fernanda et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological medicine*, v. 49, n. 4, p. 655-663, 2019.

PISANO, Vincent D. et al. The association of psychedelic use and opioid use disorders among illicit users in the United States. *Journal of Psychopharmacology*, v. 31, n. 5, p. 606-613, 2017.

REICHE, Simon et al. Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life-threatening disease: A systematic review. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, v. 81, p. 1-10, 2018.

SCHENBERG, Eduardo E. Who is blind in psychedelic research? Letter to the editor regarding: blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 14, n. 10, p. 1317-1319, 2021.

TÓFOLI, Luis. F. et al. An epidemiological surveillance system by the UDV: Mental health recommendations concerning the religious use of hoasca. In: *The internationalization of ayahuasca*. 2011. p. 185-200.

Quadro 1. Sumarização dos artigos

Nº	Autor	Ano	População	Objetivo	Intervenção	Duração	Desfecho
1	A. Ludwig et al.	1969	Pacientes etilistas	Determinar se há diferença na eficácia de três condições de tratamento experimental com LSD e controle	G1: Hipnose+LSD+ psicoterapia; G2:LSD+ psicoterapia; G3: LSD; G4: controle; cada grupo dividido em dois subgrupos cuja metade recebeu 500mg de dissulfiram por seis meses. Dose de LSD foi 3µg/kg	AC ocorreu após 3, 6, 9 e 12 meses	Mudanças significativas favoráveis à melhora, mas comparação entre grupos não demonstrou diferenças consistentes
2	J. T. Robinson et al.	1963	Pacientes com psiconeuroses	Responder se a terapia ab-reativa é mais eficaz do que a terapia padrão, e se a terapia ab-reativa com LSD é mais eficaz que a terapia ab-reativa combinando hexobarbital e metanfetamina	G1: hexobarbital 100mg com metanfetamina 20mg; G2: 50µg de LSD com aumentos semanais da dose em 25µg, sessões finalizadas com 75mg de clorpromazina; G3: terapia tradicional	3 sessões semanais, AC após 3 e 6 meses	Não houve diferença estatisticamente significativa nos resultados obtidos das três formas de tratamento
3	F. Muller et al.	2017	Adultos saudáveis	Investigar efeitos agudos do LSD no processamento emocional usando fMRI	G1: 100µg de hidrato de dietilamida de ácido d-lisérgico; G2: placebo	2 sessões de 25h, separadas por no mínimo 7 dias	Redução da reatividade da amígdala para estímulos de medo
4	Y. Schmid et al.	2015	Adultos saudáveis	Testar efeitos do LSD na consciência durante vigília, no filtro sensorio-motor e nas respostas somáticas e endócrinas agudas	G1: dose única de 200µg de LSD; G2: placebo	2 sessões de 25h, separadas por no mínimo 7 dias	LSD induziu alterações importantes na consciência em vigília, alucinações visuais, sinestesia audio-visual, assim como desrealização e despersonalização experienciadas positivamente. Não induziu ansiedade ou qualquer efeito adverso agudo. LSD aumentou a pressão arterial, frequência cardíaca, tamanho das pupilas, temperatura corporal, níveis plasmáticos de prolactina, cortisol, epinefrina e ocitocina
5	A. Schmidt et al.	2017	Adultos saudáveis	Investigar efeitos do LSD em redes neurais de controle inibitório e se esses efeitos estão relacionados com prejuízos cognitivos e alucinações visuais	G1: 100µg de LSD; G2: placebo	2 sessões, sendo uma com LSD e outra placebo	LSD piorou performance inibitória e reduziu a ativação encefálica no giro temporal medial, giro frontal superior/medial/inferior, córtex cingulado anterior (estes do hemisfério direito), giro frontal superior, pós-central e cerebelo (estes do esquerdo). Ativação parahipocampal foi diferente entre placebo e LSD durante performance inibitória e a atividade do giro frontal superior esquerdo foi negativamente relacionada com

prejuízos cognitivos e alucinações visuais

6	A. K. Bershad et al.	2019	Adultos saudáveis	Investigar os efeitos agudos de microdoses de LSD no humor, cognição e respostas afetivas a estímulos com valência emocional	G1: placebo; G2: 6,5µg de LSD; G3: 13µg de LSD; G4: 26µg de LSD	4 sessões de 8h separadas por no mínimo 7 dias	LSD produziu efeitos subjetivos progressivos em função das três doses, e a maior dose aumentou pontuações de "vigor" e reduziu discretamente avaliações positivas de imagens com conteúdo emocional positivo.
7	M. E. Liecht et al.	2017	Adultos saudáveis	Avaliar relação das experiências místicas com alterações na consciência induzidas por LSD. Verificar os efeitos subjetivos máximos e associação do pico do efeito com níveis plasmáticos e alterações na consciência	G1a: 100µg de LSD; G1b: placebo; G2a: 200µg de LSD; G2b: placebo	2 sessões de 25h, separadas por no mínimo 7 dias	LSD induziu experiências místicas. Dosagem de 200µg produziu maiores níveis de insight, estado de felicidade profunda e mudanças no significado de perceptos em comparação com 100µg. Níveis plasmáticos de LSD correlacionaram apenas com dissolução do ego
8	F. Müller et al.	2018	Adultos saudáveis	Investigar os efeitos do LSD na conectividade funcional das redes neurais associadas ao estado de repouso através de fMRI	G1: 100µg de LSD; G2: placebo	2 sessões separadas por no mínimo 7 dias	LSD reduziu significativamente a FC intra-rede nas redes visuais, auditivas, sensorio-motoras e a rede de modo padrão (DMN). Também aumentou a conectividade funcional entre as redes
9	J. Speth et al.	2016	Adultos saudáveis	Integrar dados obtidos por fMRI com dados derivados de relatos de mentação coletados 2,5h após a administração do LSD e placebo	G1: 75µg i.v. de LSD; G2: placebo	1 sessão de triagem e 2 experimentais separadas por no mínimo 2 semanas	Houve menos espaços mentais para o passado sob os efeitos do LSD, esse efeito correlacionou com intensidade dos efeitos subjetivos. Redução da integridade na rede de modo padrão foi correlacionada com a redução de viagens (mentais) no tempo para o passado
10	Y. Schmid et al.	2018	Adultos saudáveis	Descrever os efeitos duradouros de uma dose única de LSD 12 meses após a administração	G1: 200µg de LSD; G2: placebo	2 sessões de 25h de duração com no mínimo 7 dias, AC após 1 e 12 meses	Dose única de LSD induziu experiência subjetiva muito significativa, com efeitos positivos duradouros. Intensidade dos efeitos agudos predisseram avaliações de bem-estar após 12 meses.
11	P. C. Dolder et al.	2016	Adultos saudáveis	Investigar efeitos agudos do LSD no processamento emocional, comportamento social e efeitos subjetivos no humor	G1a: 100µg de LSD; G1b: placebo; G2a: 200µg de LSD; G2b: placebo	2 sessões de 25h, separadas por no mínimo 7 dias	LSD alterou positivamente processamento emocional diminuindo o reconhecimento de faces que expressavam medo e tristeza, também aumentou empatia emocional e sociabilidade

12	R. L. Carhart-Harris et al.	2015	Adultos saudáveis	Testar se LSD aumenta sugestionabilidade	1ª sessão: placebo (tratou-se de um estudo simples cego); 2ª sessão: um indivíduo recebeu 40µg de LSD, dois receberam 50µg, seis receberam 70µg e um 80µg	2 sessões separadas por 5 a 7 dias	LSD exibiu efeito seletivo de aumento da sugestionabilidade, positivamente correlacionado com o traço de conscienciosidade
13	A. V. Lebedev et al.	2016	Adultos saudáveis	Testar se LSD aumenta entropia da dinâmica cerebral	G1: 75µg de LSD; G2: placebo	2 sessões separadas por ao menos 2 semanas entre cada, AC após 2 semanas	Exposição ao LSD foi associada com aumento proeminente na entropia cerebral afetando ambas redes sensoriais e de ordem superior. Mudança na dinâmica cerebral pôde predizer aumentos subsequentes no traço de abertura à experiência 2 semanas depois
14	P. Dueler et al.	2020	Adultos saudáveis	Investigar efeitos do LSD e LSD+Ket no processamento da influência social, tomada de decisão social e seus substratos farmacológicos em tarefa de julgamento estético usando fMRI	G1: placebo+placebo; G2: placebo+100µg de LSD; G3: 40mg de ketanserina+100µg de LSD	3 sessões experimentais separadas por ao menos 2 semanas entre si	LSD aumentou adaptação à opinião dos outros, mas apenas se fossem similares a do próprio sujeito. LSD modulou atividade do córtex pré-frontal medial durante processamento do <i>feedback</i> social. Processamento do <i>feedback</i> social pode ser dependente do sistema de receptores 5-HT _{2a} , pois efeitos foram bloqueados pela cetanserina. Magnitude de mudanças na adaptação social induzidas pelo LSD foram associadas com fatores de personalidade
15	W. T. Bowen et al.	1970	Pacientes etilistas	Fornecer avaliação sistemática mais aprofundada da utilidade do método psicodélico no tratamento do alcoolismo	G1: 500µg de LSD; G2: 25µg de LSD (placebo ativo); G3: placebo	1 sessão, AC após 6 e 12 meses	Não houve diferenças estatisticamente significantes entre o grupo tratado e o controle
16	N. R. P. W. Hutten et al.	2020	Adultos saudáveis	Determinar dose mínima de LSD capaz de causar mudanças no humor, experiência subjetiva e processos cognitivos	G1: 5µg de LSD; G2: 10µg de LSD; G3: 20µg de LSD; G4: placebo	4 sessões <i>crossover</i> separadas por no mínimo 5 dias	Dose mínima necessária para induzir alterações cognitivas foi 5µg. LSD demonstrou efeitos positivos, como redução dos lapsos atencionais, raiva e depressão, aumento do humor positivo, níveis de alerta, amigabilidade e felicidade. Promoveu diminuição da velocidade de processamento sem afetar a precisão. Efeitos negativos foram confusão, aumento da ansiedade e diminuição nos sentimentos de concentração e produtividade
17	A. K. Bershad et al.	2020	Adultos saudáveis	Examinar efeitos neurais de microdose de LSD no fluxo sanguíneo cerebral e conectividade em	G1: 13µg de LSD; G2: placebo	2 sessões com 5h de duração separadas por 7 dias	LSD aumentou conectividade da amígdala com o giro frontal medial direito, giro angular direito e cerebelo, também, diminuiu conectividade da amígdala com giros pós-centrais direito e

				estado de repouso usando fMRI			esquerdo e o giro temporal superior. Aumento na intensidade da conectividade entre amígdala e giro frontal medial foi positivamente correlacionado com humor positivo após administração da substância
18	C. Savage et al.	1973	Usuários de heroína	Investigar eficácia em reabilitar usuários crônicos de heroína por meio de psicoterapia assistida por LSD	G1: 300 a 450µg de LSD; G2: placebo	5 semanas de preparação seguidas por sessão, AC após 3, 6, 9 e 12 meses	Dados comparativos da avaliação de abstinência ao longo do primeiro ano pós-tratamento foram significativamente favoráveis ao grupo tratado
19	K. H. Preller et al.	2018	Adultos saudáveis	Investigar papel do receptor 5-HT2a em interações sociais iniciadas pelo próprio indivíduo e pelos outros	G1: placebo+pré-tratamento com placebo; G2: 100µg de LSD+pré-tratamento com placebo; G3: 100µg de LSD+pré-tratamento com 40mg de cetanserina	3 sessões separadas por 2 semanas	LSD diminuiu resposta do córtex cingulado posterior e do giro angular à participação em interações sociais iniciadas por si mesmo em comparação às iniciadas pelo outro. Diminuição induzida pelo LSD nos sinais BOLD do córtex cingulado posterior foi correlacionada com alterações nos sentidos dos perceptos. LSD diminuiu eficiência do estabelecimento de atenção compartilhada. Efeitos foram bloqueados pela cetanserina
20	P. Gasser et al.	2014	Pacientes com ansiedade relacionada a a doenças com risco de vida	Examinar segurança e eficácia da psicoterapia assistida por LSD em pacientes com ansiedade associada a doenças com risco de vida	G1: 200µg de LSD; G2: 20µg de LSD (placebo ativo)	2 sessões separadas por 2 a 3 semanas, AC após 2 e 12 meses	Redução significativa da ansiedade, que permaneceu estável após 12 meses de acompanhamento.
21	F. Neiloufar et al.	2020	Indivíduos saudáveis com idade entre 55 e 75 anos	Determinar tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica de administrações periódicas de LSD em uma população de adultos e idosos saudáveis	G1: 5µg de LSD; G2: 10µg de LSD; G3: 20µg de LSD; G4: placebo	6 sessões ao longo de 21 dias com 3 dias entre cada	Microdoses foram bem toleradas durante o período de 21 dias. Consequências cognitivas e comportamentais indicaram perfil favorável de segurança, suportando possibilidade de administrações periódicas de LSD até 20µg. Relatou-se dores de cabeça no grupo tratado em comparação com placebo, mas com intensidades leve e moderada, sugerindo que atividades diárias não seriam prejudicadas.
22	F. S. Barret et al.	2018	Adultos saudáveis	Investigar papel do receptor 5-HT2a na resposta neural à estrutura tonal variável no tempo da música	G1: placebo+placebo; G2: placebo+100µg de LSD; G3: 40mg de ketanserina+100µg de LSD	3 sessões separadas por duas semanas	Sinalização do receptor 5-HT2a alterou resposta neural à música em regiões cerebrais de processamento auditivo, musical e de ordem superior. Isso sugere papel crítico do receptor nos aumentos da emocionalidade, conectividade e significância em resposta à música,

							comumente observados após administração de LSD
23	R. J. Langs et al.	196 7	Adultos saudáveis	Investigar efeitos do LSD na evocação das memórias mais antigas, a relação das evocações alteradas e estáveis sob essas condições com ambas a reação do sujeito à droga e sua personalidade	G1: 100µg de LSD; G2: placebo	2 sessões, sendo uma pré-teste	Estabilidade de memórias antigas pode estar relacionada a fatores da personalidade. Em indivíduos com uma organização do ego bem integrada e relativamente estável, a memória mais antiga é uma estrutura estável e resiste a mudanças e desorganizações sob pressões regressivas
24	L. S. Zegans et al.	196 7	Adultos saudáveis	Investigar se com seleção apropriada da dosagem de LSD, a performance criativa poderia ser melhorada	G1: 0,5µg/kg de LSD; G2: placebo	Sessão única	Não há evidência para constatar que LSD-25 tornou sujeitos mais criativos
25	C. Sanz et al.	202 1	Adultos saudáveis	Confirmar se LSD aumenta marcadores de fala desorganizada, visando distinguir de forma clara esse estado do placebo	G1: 75µg de LSD; G2: placebo	2 sessões separadas por ao menos 2 semanas	Fala se torna mais desorganizada sob LSD durante pico do efeito, mas de forma mais próxima à vista em estados maníacos do que em casos de esquizofrenia. Conteúdo semântico apresentou mais termos relacionados à percepção visual e auditiva. LSD também aumentou verbosidade da fala enquanto reduziu o léxico. Desorganizações observada nos indivíduos sob efeitos do LSD estavam relacionadas a "saltos" no conteúdo do discurso
26	K. H. Preller et al.	201 7	Adultos saudáveis	Investigar neurofarmacologia do processamento da relevância pessoal em humanos por meio da combinação de fMRI e administração do LSD com e sem pré-tratamento com cetanserina	G1: placebo+placebo; G2: placebo+100µg de LSD; G3: 40mg de ketanserina+100µg de LSD	3 sessões separadas por 2 semanas entre si	Efeitos subjetivos induzidos pelo LSD foram completamente bloqueados pelo antagonista do receptor 5-HT _{2a} , demonstrando que sua ativação é o mecanismo de ação chave para mediar experiência humana dos efeitos psicodélicos induzidos pela droga. LSD aumentou significativamente valores de significância para excertos de música neutros e sem significado, indicando que estimulação do receptor 5-HT _{2a} altera atribuição de sentido aos estímulos e leva a maior atribuição de significado àqueles outrora sem relevância
27	R. L. Carhart-Harris et al.	201 6	Adultos saudáveis	Investigar efeitos psicológicos agudos e a médio prazo (2 semanas após a experiência aguda)	G1: 75µg de LSD; G2: placebo	2 sessões separadas por ao menos 2 semanas	LSD produziu efeitos psicológicos robustos que foram caracterizados por sintomas psicóticos,

				do LSD em um estudo controlado com grupo placebo em voluntários saudáveis			mas também humor positivo. Efeitos a médio prazo incluíram aumentos significativos no otimismo e no traço de personalidade abertura à experiência
28	R. A. Soskin et al.	1973	Pacientes psiquiátricos psicossomáticos e não psicóticos	Avaliar se LSD é um adjunto efetivo à psicoterapia com pacientes psiquiátricos psicossomáticos e não psicóticos	G1: 50µg de LSD com aumentos de 50µg a cada sessão totalizando 250µg na última sessão (2 pacientes receberam 300µg e 1 terminou o tratamento após 4 sessões); G2: 25mg de clordiazepóxido e 25mg de metilfenidato	5 sessões separadas por 2 semanas entre cada, com AC após 18 meses	Resultados falharam em demonstrar que psicoterapia assistida por LSD é superior à psicoterapia sozinha quando usada a terapia a curto prazo para pacientes psicossomáticos e não psicóticos. Pacientes que receberam controle tendiam a ser mais conscienciosos, emocionalmente estáveis, também foram mais controlados e socialmente precisos do que o grupo tratado. Mudanças no grupo do LSD tendiam à direção de uma condição, de outra forma, menos convencional, conscienciosa e em conformidade às normas

Legenda: G – grupo; AC – avaliação de acompanhamento