

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**QUAL O POTENCIAL DA TERAPIA PSICODÉLICA COM MICRODOSAGEM?**

**Filipe Oliveira da Silva**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia - Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da Universidade  
de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Maurício Yonamine

São Paulo

2024

## Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu professor orientador Maurício Yonamine, que para mim é uma figura de admiração, e profundo respeito com sua trajetória e história de vida.

Quero agradecer a todos os funcionários da FCF que trabalharam arduamente para que as aulas acontecessem na Universidade de São Paulo. Tenho muita gratidão pela oportunidade de conhecer cada um e ter tido cada um na minha história nessa etapa da minha vida.

Quero agradecer imensamente a todo o apoio que recebi da minha família, aos meus pais por me possibilitarem chegar a esse estudo com toda cobrança necessária. Quero agradecer em especial a minha avó Tereza Alves de Oliveira, que tanto me apoiou nesse processo, me incentivou e encorajou me mostrando que é capaz chegar aonde se quer com garra e muita força.

Agradeço profundamente ao apoio e suporte, nessa reta final, do meu marido Filipe Nery da Silva, que me mostrou caminhos diferentes que a vida pode trazer e me ensinou a olhar a vida de uma maneira diferente, mostrando que é possível alcançar aquilo que se quer com objetivo e muito amor e eu não teria chegado até aqui sem esse suporte e apoio que ele me deu.

Deixo minha eterna gratidão aos meus amigos que me ajudaram a chegar até aqui, pessoas incríveis que conheci na graduação e sempre me deram o suporte a cada ano que se passava, em especial para Beatriz Ribeiro da Silva, Bruna Ferreira, Gabriel Nakanishi e Letícia Alves, obrigado por cada momento nesta universidade, sem vocês e o apoio não estaria chegado até aqui.

E por fim, minha gratidão imensa para as sagradas medicinas da floresta, que tanto nos dá conhecimento, aprendizado, consciência e transformação que não temos nem dimensão de como é importante nos conectarmos com a energia que a natureza tem para nos ensinar e oferecer para trilhar essa trajetória de autoconhecimento e amor.

Gratidão.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
RESUMO .....	2
ABSTRACT .....	3
1 INTRODUÇÃO.....	4
1.1 Saúde Mental da Sociedade Atual.....	4
1.2 Dependência de antidepressivos na sociedade atual.....	7
1.3 O que é microdosagem com psicodélicos .....	11
1.4 Microdosagens com LSD, Psilocibina e Ayahuasca e seus mecanismos de ação.....	12
1.4.1 LSD (Dietilamina do Ácido Lisérgico).....	15
1.4.2 Psilocibina .....	17
1.4.3 Ayahuasca .....	20
2 OBJETIVO .....	21
3 MATERIAL E MÉTODOS .....	22
4 RESULTADOS .....	22
4.1 Vantagens das terapias psicodélicas com microdosagem .....	23
4.2 Desvantagens da Microdosagem com psicodélicos .....	29
4.3 Comparação dos artigos selecionados.....	31
5 DISCUSSÃO.....	35
6 CONCLUSÃO .....	37
7 REFERÊNCIAS .....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

FDA – Food and Drug Administration

SNGPC – Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

LSD – Dietilamina do Ácido Lisérgico

OMS – Organização Mundial da Saúde

TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

ISRS – Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS)

5-HT<sub>2A</sub> – (5-hidroxitriptamina) tipo 2<sup>a</sup>

MAO – Monoamina Oxidase A

DMT – N,N-dimetiltriptamina

THH – Tetrahydroharmina

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

DMN – Rede de Modo Padrão

ACC – Córtex Cingulado Anterior

IEG – Genes Precoces Imediatos

AMPA – Receptores Ácido Aminometilfosfônico

TrkB – Receptor tropomiosina quinase B

mTOR – Regulador Negativo da Autofagia;

GABAérgicos – Ácido Gama-aminobutírico



## RESUMO

SILVA, F.O. **Qual o potencial da terapia psicodélica com microdosagem?** 2024. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: microdosagem, psicodélicos, saúde mental, terapia psicodélica, LSD, psilocibina

**INTRODUÇÃO:** Devido ao movimento social de grande interesse com as terapias psicodélicas com microdosagens houve a necessidade de buscar maiores informações sobre o tema, para que contribua com a segurança e eficácia da busca da melhoria ou cura dos transtornos mentais que a sociedade vem passando. Este trabalho é relevante devido à escassez de pesquisas sobre microdosagens psicodélicas e à necessidade de ampliar o conhecimento sobre essa prática potencialmente benéfica para transtornos mentais resistentes a tratamentos convencionais. A avaliação de estudos científicos existentes permite disseminar resultados e incentivar novas pesquisas de campo, elucidando o potencial das microdosagens psicodélicas no tratamento de ansiedade, depressão e estresse pós-traumático. **OBJETIVO** avaliar as potencialidades e os desafios das terapias com microdosagens de psicodélicos para a saúde mental, por meio de uma revisão bibliográfica dos estudos científicos disponíveis. Os dados coletados serão analisados e comparados entre si, visando identificar semelhanças e diferenças nas amostras e resultados de cada artigo. Adicionalmente, será elaborado um material informativo para disseminar esse conhecimento para a sociedade. **MATERIAL E MÉTODOS:** Este trabalho é uma revisão bibliográfica de 30 artigos científicos sobre microdosagens de psicodélicos. Segue o modelo de meta-análise, sintetizando resultados e estimando efeitos globais. Analisa a concordância, heterogeneidade ou contradição entre os estudos. A pesquisa utiliza bases de dados como PubMed, Scopus, PsycINFO e Google Acadêmico, com termos-chave em inglês e português. Seleciona estudos relevantes sobre microdosagens e saúde mental, extraindo dados como tipo de psicodélico, dose, protocolo, resultados e conclusões. A qualidade metodológica foi avaliada com ferramentas padronizadas. Os resultados são apresentados em tabelas. Por fim, discute limitações, implicações e potencialidades das terapias, sugerindo direções para pesquisas futuras. **RESULTADOS:** As terapias psicodélicas com microdosagens apresentam potenciais benefícios para a saúde mental, incluindo melhora do humor e comportamento social, redução de ansiedade, depressão e estresse, e aumento da neuroplasticidade. Estudos preliminares indicam alterações positivas na conectividade cerebral, especialmente no sistema límbico, e melhorias no padrão de sono. Observam-se também mudanças neurobiológicas, fisiológicas e fenomenológicas, como aumento da tolerância à dor. **CONCLUSÃO:** Por fim é crucial ressaltar que muitas dessas pesquisas ainda são iniciais, e mais estudos são necessários para compreender completamente os mecanismos e efeitos das microdosagens. Além disso, alguns resultados podem ser influenciados pelo efeito placebo, destacando a importância de investigações mais aprofundadas neste campo promissor.

## ABSTRACT

Keywords: microdosing, psychedelics, mental health, psychedelic therapy, LSD, psilocybin

**INTRODUCTION:** Due to the social movement of great interest in psychedelic therapies with microdosing, there has been a need to seek more information on the subject, so that it contributes to the safety and effectiveness of the search for improvement or cure of mental disorders that society has been experiencing. This work is relevant due to the scarcity of research on psychedelic microdosing and the need to expand knowledge about this potentially beneficial practice for mental disorders that are resistant to conventional treatments. The evaluation of existing scientific studies allows us to disseminate results and encourage new research in the field, elucidating the potential of psychedelic microdosing in the treatment of anxiety, depression and post-traumatic stress.

**OBJECTIVE:** To evaluate the potential and challenges of therapies with microdoses of psychedelics for mental health, through a bibliographic review of available scientific studies. The data collected was analyzed and compared with each other in order to identify similarities and differences in the samples and results of each article. In addition, information material was produced to disseminate this knowledge to society. **MATERIAL AND METHODS:** This study is a bibliographical review of 30 scientific articles on microdosages of psychedelics. It follows the meta-analysis model, synthesizing results and estimating global effects. It analyzes the agreement, heterogeneity or contradiction between the studies. The search uses databases such as PubMed, Scopus, PsycINFO and Google Scholar, with key terms in English and Portuguese. It selects relevant studies on microdosing and mental health, extracting data such as type of psychedelic, dose, protocol, results and conclusions. Methodological quality was assessed using standardized tools. The results are presented in tables. Finally, it discusses limitations, implications and potential of the therapies, suggesting directions for future research.

**RESULTS:** Psychedelic microdosing therapies have potential mental health benefits, including improved mood and social behavior, reduced anxiety, depression and stress, and increased neuroplasticity. Preliminary studies indicate positive changes in brain connectivity, especially in the limbic system, and improvements in sleep patterns. Neurobiological, physiological and phenomenological changes have also been observed, such as increased pain tolerance. **CONCLUSION:** Finally, it is crucial to emphasize that much of this research is still in its infancy, and more studies are needed to fully understand the mechanisms and effects of microdosing. In addition, some results may be influenced by the placebo effect, highlighting the importance of further research in this promising field.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Saúde Mental da Sociedade Atual

A saúde mental é um tema de grande relevância na sociedade contemporânea, pois afeta diretamente a qualidade de vida, o bem-estar e o desenvolvimento das pessoas. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a saúde mental pode ser definida como um estado de equilíbrio entre o indivíduo e o seu ambiente, que possibilita o exercício pleno de suas potencialidades e a participação ativa na comunidade. No entanto, esse equilíbrio é constantemente ameaçado por diversos fatores, como desigualdade social, violência, estresse, pandemia, mudanças climáticas, entre outros, que podem gerar sofrimento psíquico e transtornos mentais. A pandemia do Covid-19 agravou ainda mais a situação, pois provocou medo, angústia, luto, isolamento, desemprego, insegurança e incerteza, afetando a saúde mental de milhões de brasileiros. E por isso muitas pessoas estão buscando formas de medicinas alternativas para recuperarem o estado mental saudável e desejado, o que se dá no aumento do tema das microdosagens com psicodélicos.

Atualmente a nossa sociedade está cada vez mais doente, por cada contexto de decepção, seja causado por estigmas sociais, onde se faz necessário cumprir regras e *status* em determinada idade ou momento de vida, seja quando se está na escola, trabalho, faculdade, família e entre outros espaços que fazem parte do contexto viver em sociedade.

Porém, hoje nota-se uma grande diferença do tempo dos anos 90 adiante, porque com o avanço da tecnologia, as pessoas também avançam. É de se esperar que uma geração que tem respostas rápidas a todo momento precisa que os acontecimentos também aconteçam na mesma velocidade, isso acarreta muitas frustrações, porque a vida tem momentos e velocidades diferentes para cada contexto e ação.

Olhando para o público adolescente percebe-se uma grande mudança de prioridades a cada década que se passa, mas não é diferente do resultado de que cada contexto social está diretamente ligado a fatores sociodemográficos e

socioeconômicos, provindos de comportamentos relacionados ao ambiente social que esse indivíduo está inserido. Um estudo realizado na Lituânia mostra que dependendo do capital social que a o estudante tem terá algum contexto relacionado a autoavaliação desse adolescente e isso resultará na saúde mental desse futuro cidadão (Novak et al., 2018). O estudo mostra como a rede social na atualidade demonstra um papel importante no desenvolvimento do ser, porque é nela que as pessoas precisam assumir personalidades, e se mostrar para a sociedade. Isso gera uma grande preocupação em como seres se observam uns aos outros, como que eles estão colocados nesse ambiente social, o que mais se mostra é a felicidade exacerbada em todo momento. Uma rede social na adolescência abrange principalmente os contextos da família, dos amigos, colegas e interesses que o adolescente tem, um exemplo é de adolescentes Lituanos onde levantaram dados preocupantes que 42% a 72% das meninas e meninos acham fácil se comunicar com seus pais. De 18% a 26% das meninas e meninos têm menos de três amigos (Novak et al., 2018). E cerca de 40% das meninas e 30% dos meninos gostam da escola. Pouco mais da metade (55%) dos adolescentes de 15 anos confiam em seus colegas de classe, considerando que o local citado passou por uma grande mudança histórica social, em que a Europa oriental passou por uma transição política e social desde (Novak et al., 2018). Ainda na sociedade Lituânia, as redes sociais mostram que quando são baseadas na família, pares, escola e vizinhança são as bases para o capital social dos adolescentes. O capital social é uma medida de confiança particularizada e generalizada, participação social, integridade e normas de reciprocidade porque ajudam as pessoas a atingirem os seus objetivos, facilitam a coordenação, a comunicação, a resolução de dilemas coletivos, reduzem os incentivos ao oportunismo, alargam o sentido de identidade dos participantes, desenvolvendo a percepção do "nós" (Novak et al., 2018).

A distinção é feita entre o capital social de ligação, que resulta de interações dentro de um grupo de pessoas como a própria pessoa, e o capital social de ponte e ligação, ambos representam interações com pessoas de grupos diferentes. Agora citando a sociedade brasileira, é fundamental perceber como o conceito de família é bem segmentado e determinado pela história do país, com a herança colonial, de hábitos rudes (Moura et al., 2012).

A ausência histórica de políticas públicas efetivas, especialmente nas áreas de saúde e educação, criou um cenário de desigualdade persistente que se estende até os dias atuais. Essa lacuna no poder público teve um impacto duradouro na saúde física e mental da população brasileira, criando obstáculos significativos para o desenvolvimento social e econômico equitativo.

Um dos aspectos mais preocupantes desse legado histórico é a desconexão que muitos brasileiros sentem em relação às suas raízes culturais e ancestrais. Muitas famílias, especialmente aquelas descendentes de escravizados, perderam suas ligações com suas histórias e tradições devido ao processo violento e desumanizador da escravidão. Esta ruptura cultural tem repercussões profundas na formação da identidade e na saúde mental das gerações atuais.

O período pós-abolição foi marcado pela falta de políticas de reparação e integração, deixando uma grande parcela da população sem apoio adequado para construir uma vida digna após séculos de exploração. Essa negligência histórica contribuiu para a perpetuação de ciclos de pobreza e marginalização que persistem até hoje.

Como resultado desses fatores históricos e sociais, as gerações atuais carregam um fardo psicológico significativo. Muitos indivíduos enfrentam problemas de saúde mental que são exacerbados pela falta de acesso a recursos de apoio psicológico e terapêutico. Questões como baixa autoestima, falta de sentimento de pertencimento e dificuldades em lidar com traumas intergeracionais são comuns, especialmente entre as populações mais vulneráveis.

A disparidade socioeconômica no Brasil se reflete diretamente no acesso a cuidados de saúde mental. Indivíduos de baixa renda e com menor nível de educação formal frequentemente encontram barreiras significativas para acessar serviços de saúde mental, seja por questões financeiras ou por falta de informação sobre a importância desses cuidados.

Neste contexto, emerge a necessidade de explorar abordagens terapêuticas inovadoras e acessíveis, como as terapias psicodélicas. Estas terapias têm mostrado resultados promissores no tratamento de diversos transtornos mentais e poderiam oferecer uma alternativa valiosa para populações que tradicionalmente têm dificuldade em acessar tratamentos convencionais.

No entanto, é crucial que a implementação de terapias psicodélicas seja feita de maneira responsável, com rigorosos protocolos de segurança e eficácia. Além disso, é fundamental que essas terapias sejam desenvolvidas levando em consideração as particularidades culturais e sociais do contexto brasileiro, garantindo que sejam verdadeiramente acessíveis e benéficas para as populações mais vulneráveis.

A abertura para discussões sobre terapias psicodélicas no Brasil não deve ser vista apenas como uma questão de saúde pública, mas também como uma oportunidade de abordar desigualdades históricas no acesso à saúde mental. É essencial que qualquer avanço nessa área seja acompanhado por políticas públicas que garantam equidade no acesso e na qualidade dos tratamentos oferecidos.

Todos esses pontos esclarecessem um retrato da sociedade atual hoje, como estar feliz é a premissa básica para todos esses grupos, em que o ponto crucial de vivência é o viver feliz, como a sociedade valoriza um alto padrão de consumo, típico de pessoas muito ricas, a maioria das pessoas não consegue atingir esse nível. Na atual era da tecnologia e gratificação instantânea, a incapacidade de realizar todos os desejos pode levar a problemas maiores. Consequentemente, surgem sentimentos de tristeza e frustração, acompanhados por um aumento nos problemas de saúde mental. Isso resulta em um número significativo de pessoas emocionalmente adoecidas na sociedade. Segundo uma pesquisa realizada na cidade de São Paulo, 20% dos participantes apresentavam sintomas de depressão, sendo que apenas 25% deles buscavam tratamento, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2022).

## **1.2 Dependência de antidepressivos na sociedade atual**

O uso de antidepressivos na sociedade atual é um dos índices que mais aumenta na atualidade, em decorrência da mentalidade de que a felicidade é um sentimento eterno e que a angústia ou o sofrimento são inimigos e precisam ser combatidos, cresce o número de pessoas que buscam pela pílula que trará o tão sonhado sentimento. Segundo dados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA) relatados no portal R7 no período de 1 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2021 o Brasil comprou 345,5 mil caixas de cinco ansiolíticos na classificação dos benzodiazepínicos, já em 2020, o ano em que a pandemia COVID-19 estourou as vendas dos principais medicamentos dessa classificação subiram 4,26% em relação ao ano de 2019, somando 47,3 milhões (MELO, 2022). Esses números mostram a necessidade que a sociedade tem de buscar outras práticas integrativas para reverter o quadro de transtornos mentais e estudos mostram que a microdosagem com psicodélicos podem ajudar a reverter esse cenário. Os medicamentos psicofármacos, estão entre um dos mais comprados no mundo, isso se deve por um grande aumento nos diagnósticos de depressão e ansiedade. Segundo dados de uma pesquisa realizada na Austrália, sobre a prescrição de antidepressivos excessiva no grupo de idosos, houve taxa de aumento de 58% dos anos de 2000 a 2011 (Alduhishy, et al., 2018). Outro exemplo se estende na França, onde um quarto da população está consumindo pelo menos um agente psicotrópico, o que mostra um fato preocupante de caráter internacional (Lasserre et la., 2010). Os antidepressivos oferecem o exemplo mais evidente de prescrição exagerada, só eles no estudo na Austrália representam 5% de todos os medicamentos prescritos na atenção primária (Britt et al., 2014). Isso se atribui ao aumento da incidência do diagnóstico da depressão e outros distúrbios mentais que os pacientes se encontram. Estudos recentes mostram que existem alguns sintomas de mulheres grávidas ao usarem antidepressivos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), que podem estar associados a um pequeno aumento no risco de malformações cardiovasculares, envolvendo principalmente defeitos do septo ventricular e atrial. Além das malformações estruturais, também foi observado que os medicamentos induzem outros efeitos adversos. Como os ISRSs atravessam facilmente a placenta, preocupações foram levantadas sobre os efeitos de curto ou longo prazo da exposição pré-natal na prole em desenvolvimento (Watanabe et al. 2014) o que mostra uma observação importante sobre o uso desses medicamentos no grupo mencionado.

Uma pesquisa realizada com o citocromo P450, que é uma das enzimas que participa do processo de biotransformação de psicofármacos, mostra que efeitos como estresse, irritabilidade e instabilidade mental podem influenciar na

farmacocinética do medicamento, devido a resposta mediada pelo sistema nervoso central, com seus principais componentes como o hormônio liberador de corticotropina/arginina-vasopressina e locus ceruleus, norepinefrina/neurônios simpáticos do hipotálamo e tronco encefálico (Zemanova et al., 2022).

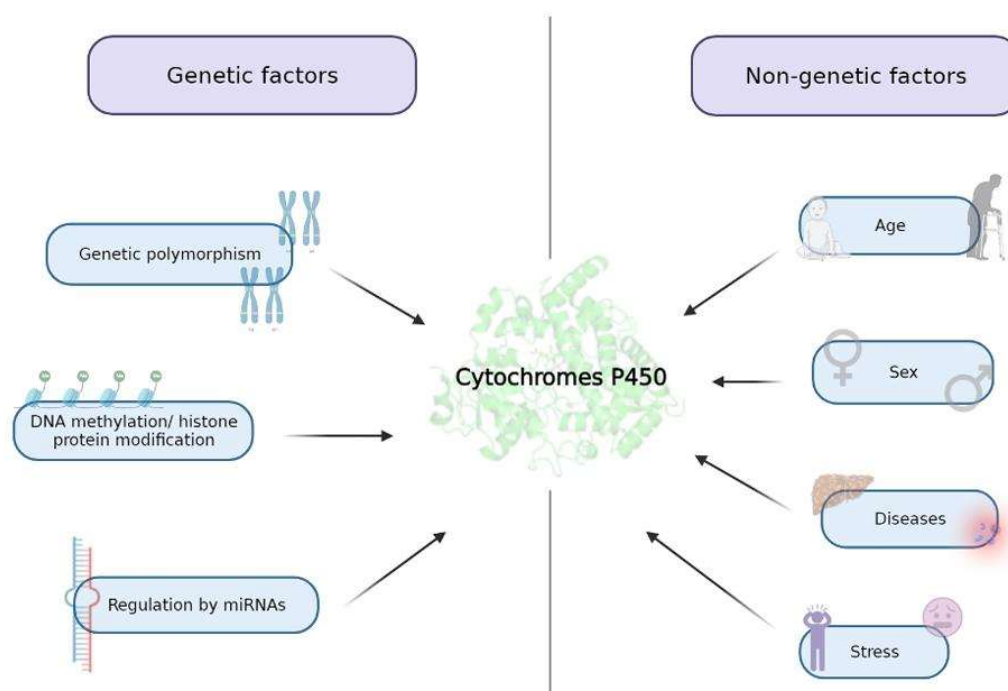
Esses componentes regulam a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e do sistema nervoso simpático (SNS) sistêmico/adreno-medular. Sua ativação leva a elevações sistêmicas de glicocorticoides e catecolaminas, mantendo a homeostase. A resposta ao estresse envolve alterações nos sistemas nervoso, cardiovascular, endócrino e imunológico. Além disso, o estresse pode alterar o perfil farmacocinético de um medicamento e seu metabolismo. O estresse pode modular a função gastrointestinal, a absorção e o fluxo sanguíneo, resultando na alteração da farmacocinética do medicamento. Também pode influenciar a ligação dos fármacos à albumina devido à mobilização de gordura induzida por glicocorticoides, causando um aumento no teor de ácidos graxos livres, o que pode deslocar os fármacos dos sítios de ligação à albumina (Zemanova et al., 2022).

Como mencionado acima, o estresse também pode impactar significativamente alguns dos sistemas metabolizadores de drogas, principalmente as enzimas da Fase I – citocromos P450, que são precursores da síntese da grande parte dos medicamentos psicofármacos (Zemanova et al., 2022).

Existem inúmeros fatores intrínsecos e extrínsecos, genéticos e não genéticos, que influenciam a expressão e a função dos citocromos P450 (Figura 1).



**Figura 1 – Fatores que influenciam CYP 450.**



Fonte: extraído de Zemanova et al., 2022

Nesse sentido, não significa que apenas o tratamento com antidepressivos pode resolver os problemas mentais como a depressão e a ansiedade, visto que a metabolização difere de pessoa para pessoa no contexto mencionado.

Vale ressaltar também a possibilidade das interações medicamentosas que esses medicamentos podem ocasionar dependendo do paciente e se ele já faz algum uso com tratamentos anteriores o que pode também se relacionar com o citocromo P450, principalmente falando de antidepressivos tricíclicos (Gillman et al., 2007).

Sabe-se também que os antidepressivos causam dependência, manifestando-se na redução da dose, suspensão ou mudança do medicamento. Após seis semanas de uso, metade dos pacientes podem apresentar sintomas de abstinência durante a redução rápida. Alguns sintomas são leves e curtos, mas metade os considera duradouros e graves (Davies et al., 2019). Reduzir a dose pode causar novos sintomas físicos ou psicológicos como disforia, inquietação, problemas de concentração, fenômenos sensoriais e queixas gastrointestinais geralmente relatados. Com o uso prolongado, os sintomas podem retornar quando o tratamento

é interrompido o que se caracteriza no rebote, desenvolvendo condições crônicas e tardias. Após a descontinuação, alguns pacientes podem ter estados afetivos crônicos resistentes à terapia, como ansiedade e depressão mais acentuados (Chouinard et al., 2015).

Mesmo com redução lenta e suporte não farmacológico, alguns pacientes podem não ter sucesso, por isso em muitos casos são necessárias alternativas.

### 1.3 O que é microdosagem com psicodélicos

O termo “microdosagem” refere-se a doses que produzem efeitos subjetivos ou comportamentais mínimos ou nenhum perceptível. A prática envolve a autoadministração de doses muito baixas de substâncias psicodélicas, particularmente dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e psilocina que vem da psilocibina, em intervalos regulares por um período prolongado. Indivíduos que se envolvem em microdosagem relatam que o medicamento melhora seu humor e bem-estar, além de reduzir os sintomas de depressão, ansiedade, transtornos de estresse pós-traumático, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e abuso de substâncias (Rootman et al., 2022).

Não é possível determinar com precisão quantas pessoas utilizam a microdosagem de psicodélicos, mas sabe-se que é um fenômeno em crescimento significativo. Uma análise de um grupo de discussão no Reddit dedicado à microdosagem revelou um aumento expressivo de assinantes: de 27 mil em 2018 para 183 mil em 2022 (Merlyn Davids, 2022). Erica Zelfand, médica naturopata em Portland, Oregon, relata que muitos de seus pacientes atualmente consomem microdoses. Como pesquisadora, Zelfand apoia esses esforços, mas ressalta que os usuários são, essencialmente, "grandes cobaias em um experimento muito amplo".

Nos últimos anos, uma gama diversificada de pessoas iniciou essas terapias, impulsionada por *podcasts* sobre o tema, artigos em jornais tradicionais e o popular livro da escritora Ayelet Waldman, "A Really Good Day" ("Um dia muito bom", em tradução livre). Nele, Waldman relata como a microdosagem de LSD a salvou de uma depressão que muitos médicos consideravam intratável. Diante disso, torna-

se crucial acompanhar os resultados de pesquisas e estudos mais abrangentes sobre o tema. O objetivo é padronizar as informações sobre os efeitos esperados e fornecer orientações claras, garantindo que futuros microdosadores tenham o suporte necessário para iniciar a prática de forma correta, eficaz e segura, tanto do ponto de vista médico quanto legal.

A microdosagem, caracterizada pelo uso regular de baixas doses de psicodélicos, ganhou popularidade desde 2015, com relatos de benefícios na saúde mental, bem-estar e cognição.

Quando falamos de microdosagem com psilocibina, por exemplo, as doses são incertas. Pesquisas identificaram diversas práticas, mas geralmente convergem para a autoadministração de 0,1 a 0,3 g de cogumelos secos, de 3 a 5 vezes por semana (Rootman et al., 2022).

Estudos prospectivos sobre microdosagem de psilocina mostram melhorias no humor e na saúde mental em microdosadores em comparação com controles sem microdosagem. Pesquisas longitudinais indicam reduções no estresse, depressão e distração, além de maior estabilidade emocional e diminuição da ansiedade. No entanto, há necessidade de mais estudos com grupos de controle para distinguir melhor os efeitos reais da microdosagem dos efeitos placebo (Rootman et al., 2022).

#### **1.4 Microdosagens com LSD, Psilocibina e Ayahuasca e seus mecanismos de ação**

Dentre a gama de substâncias psicodélicas que são usadas nas microdosagens, a psilocibina e o LSD são as que mais se adequam ao modelo de microdosagens. Ambos atuam nos receptores 5HT<sub>2A</sub>, o que configura uma resposta cerebral de bem-estar, humor e até maior criatividade.

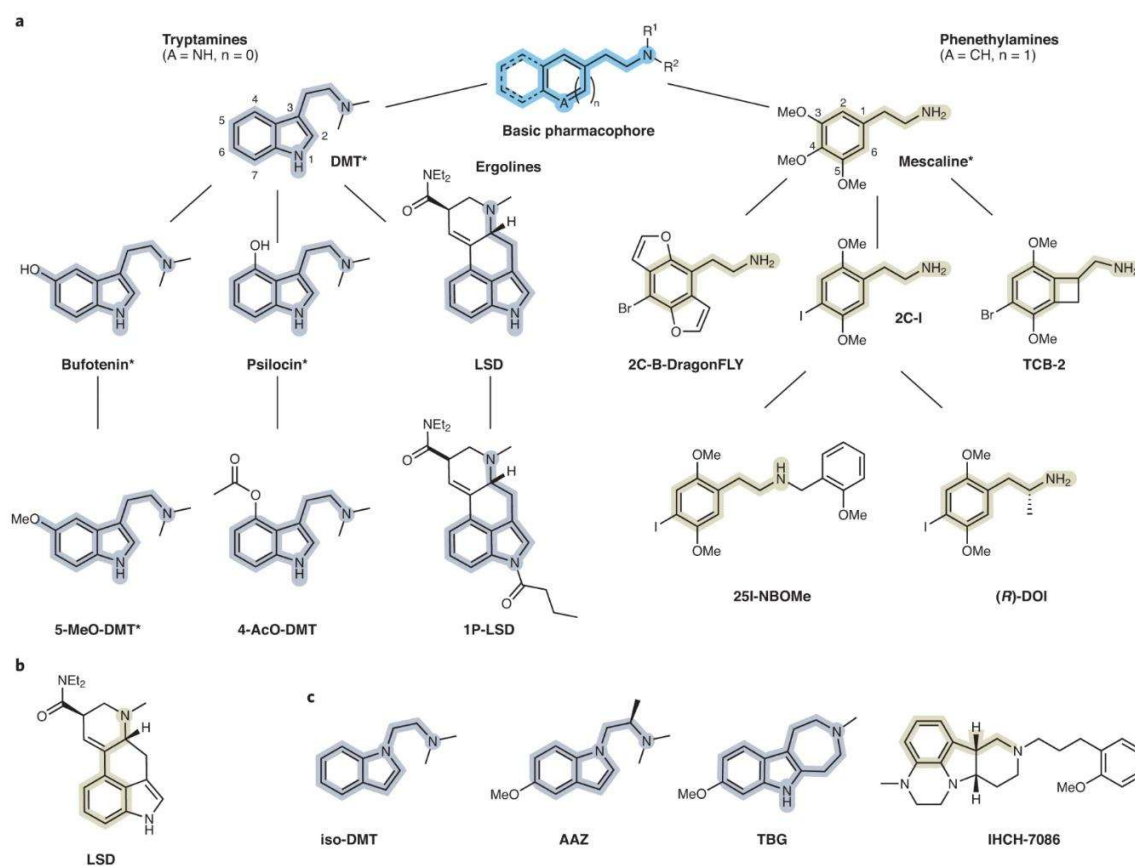
Existem estudos que mencionam a neuroplasticidade que esses psicodélicos possuem por agirem nos receptores supracitados, visto que as substâncias promovem o crescimento de sinapses e dendritos de maneira dependente dos receptores 5HT<sub>2A</sub>, ou seja, o neocórtex (Calder et al., 2023). A frequência de ingestão é essencialmente consistente, em que são encontrados artigos que

mencionam a cada 2 a 3 dias e dura longos períodos, isso é decorrente a um possível efeito residual de cada microdose que dura 1 a 2 dias depois. Além disso, definir a dosagem representa um grande desafio, visto a ausência de critérios universalmente aceitos entre as comunidades científicas, mas uma diretriz comumente referenciada sugere que uma microdose varia entre um décimo e um vigésimo de uma dose recreativa padrão (Thompson et al., 2024).

Psicodélicos são agonistas do receptor 5-HT<sub>2A</sub> que podem levar as mudanças profundas na percepção, cognição e humor, se tratando de psicodélicos clássicos eles são derivados de um farmacóforo primário que se resume em um grupo aromático separado de uma amina básica por um ligante de dois carbonos, quando protonado, o nitrogênio básico envolve um resíduo chave de aspartato que se insere no bolso de ligação do receptor 5HT<sub>2A</sub>, em seguida o grupo aromático realiza contatos hidrofóbicos importantes com outras partes da proteína. Uma das ativações dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> por psicodélicos depende do comprimento do ligante. Alterações no comprimento do ligante podem transformar agonistas em antagonistas e afetar a afinidade (Kwan et al., 2022).

Psicodélicos se dividem em duas famílias estruturais principais: triptaminas e fenetilaminas, com as ergolinas sendo um caso especializado de triptaminas. A comparação entre triptaminas flexíveis, como psilocina e bufotenina, e ergolinas rigidificadas, como LSD, sugere que a rigidificação de um farmacóforo pode aumentar a afinidade ou potência da droga, reduzindo penalidades entrópicas à ligação. Isso pode explicar a alta potência do LSD em ativar o receptor 5-HT<sub>2A</sub> e provocar respostas comportamentais (Kwan et al., 2022).

**Figura 2 – Filogenia química dos psicodélicos**



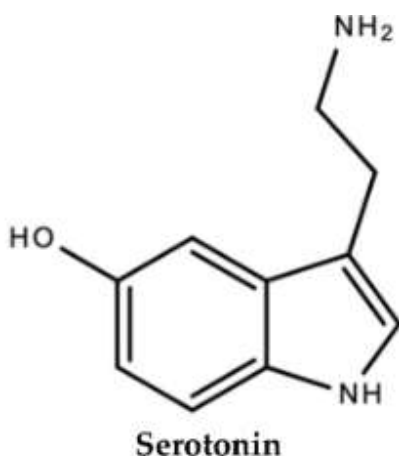
Fonte: extraído de Kwan et al., 2022.

A Figura 2 se explica pelo farmacóforo psicodélico básico (azul) forma a base estrutural. Triptaminas (cinza) e fenetilaminas (amarelo) são as principais famílias. Ergolinas, como LSD, combinam elementos de ambas. Ramificações mostram compostos relacionados, com produtos naturais marcados por asteriscos. O LSD incorpora a subestrutura de fenetilamina, unindo características das duas famílias psicodélicas principais. Análogos não-alucinógenos com potencial terapêutico podem conter farmacóforos similares à triptamina ou fenetilamina (Kwan et al., 2022).

Nesse contexto sabe-se que mesmo que os psicodélicos triptamínicos sejam estruturalmente semelhantes à serotonina e tenham alta afinidade pelos mesmos

receptores, suas propriedades farmacológicas diferem substancialmente. Essas diferenças decorrem parcialmente da forma como a serotonina interage com resíduos no receptor 5-HT<sub>2A</sub>, mas a farmacocinética também desempenha um papel crucial. A serotonina (Figura 3), altamente polar, não atravessa facilmente membranas não polares. Produzida majoritariamente no intestino, sua polaridade elevada impede seu acesso ao cérebro.

**Figura 3 – Molécula de serotonina**



Fonte: extraído de Lowe et al., 2021.

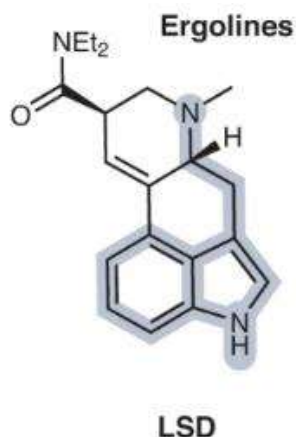
Em contraste, a metilação da serotonina cria compostos como bufotenina e 5-metoxi-DMT, que são mais hidrofóbicos e conseguem atravessar a barreira hematoencefálica. Psicodélicos com maior lipofilicidade e valores de pKa próximos ao pH fisiológico tendem a ser mais potentes, como por exemplo em comparação com a mescalina que possui pKa de 9,56 e o LSD possui pKa de 7,8 o que faz com que uma proporção menor de moléculas de mescalina esteja no estado desprotonado necessário para atravessar a barreira hematoencefálica, essa diferença demonstra a menor potência da mescalina em comparação com o LSD (Kwan et al., 2022).

#### 1.4.1 LSD (Dietilamina do Ácido Lisérgico)

O mecanismo de ação do LSD (Figura 4) ainda não é muito explorado dentro da academia científica, porém já se sabe que se observa uma ação agonista nos

receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, mesmo em doses baixas. Além disso, o LSD também apresenta efeitos nos receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub>, bem como nos receptores  $\alpha$ <sub>1</sub> e  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenérgicos (Kwan et al., 2022). Isso se dá por ter a mesma configuração farmacofórica do DMT.

**Figura 4 – Molécula do LSD**



Fonte: extraído de Kwan et al., 2022.

Um aspecto particularmente interessante são as alterações na conectividade cerebral, especialmente no sistema límbico relacionado às emoções. Um estudo demonstrou um aumento da conectividade entre a amígdala e o giro angular e frontal, e uma diminuição da conectividade com o giro temporal superior após uma microdose de 13  $\mu$ g de LSD (Kwan et al., 2022).

Nesse contexto das microdosagens há registros de indícios de uma possível modulação da neuroplasticidade que esse psicodélico pode resultar no sistema nervoso central, porém mais estudos precisam ser conclusivos quanto a essa afirmação.

É importante notar que a farmacocinética do LSD em microdosagens segue um padrão semelhante ao de doses mais altas, com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 3 horas. Isso sugere que o LSD não se acumula no corpo mesmo com uso repetido em intervalos de 24 horas ou mais. A farmacocinética mostrou que as concentrações plasmáticas de LSD aumentaram proporcionalmente à dose, com pico após 1,1 hora e meia-vida de eliminação de 2,7 horas. Esses dados fornecem *insights* sobre como a microdosagem pode afetar o cérebro em

níveis subperceptuais, potencialmente influenciando o humor e a cognição (Kuypers et al., 2020).

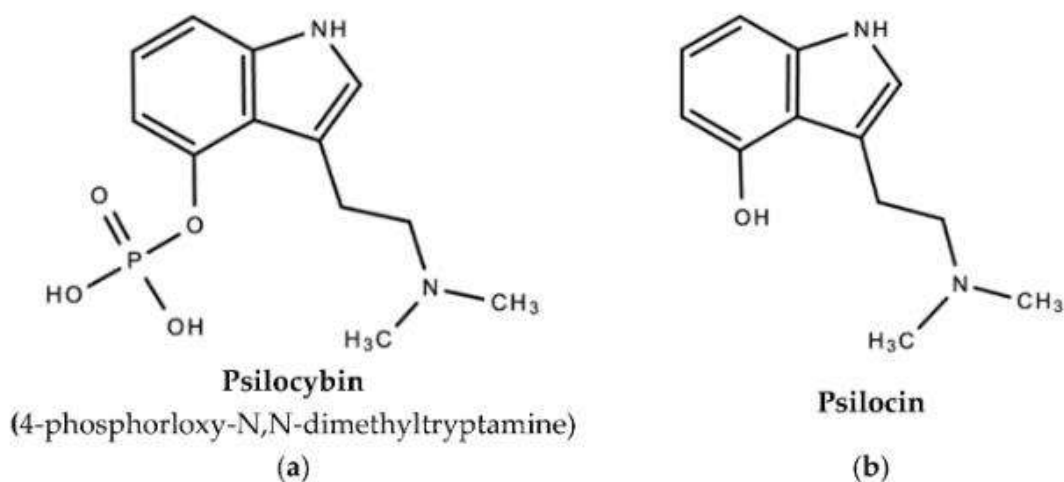
As doses de LSD utilizadas em microdosagens variam entre 5 e 20 µg, com um estudo recente identificando 13 µg de LSD como uma "microdose limite". No entanto, é crucial ressaltar que mais pesquisas são necessárias para compreender completamente o mecanismo de ação das microdosagens com LSD.

#### 1.4.2 Psilocibina

O que mais se é conhecido entre a sociedade e a literatura é sobre a psilocibina seja um dos psicodélicos mais comumente estudados em ensaios clínicos, ela não produz efeitos alucinógenos. Ela é um alcaloide de triptamina extraído do fungo psilocibe, mas também encontrada em outras espécies de fungos.

Na verdade, a psilocibina é rapidamente desfosforilada in vivo e serve como um pró-fármaco para a psilocina (Figura 5). Comparada à psilocina, a psilocibina exibe maior estabilidade química no estado sólido e tem uma vida útil mais longa, por isso ela tende a ser um transportador importante para o efeito psicodélico que a psilocina apresenta.

**Figura 5 – Moléculas de Psilocibina e Psilocina**



Fonte: extraído de Lowe et al., 2021.

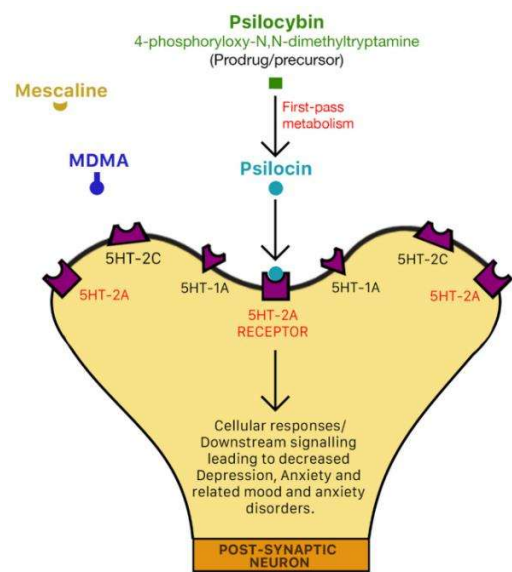


Como psicodélico clássico a psilocina age também como agonista dos receptores de serotonina, como o 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub>, tendo como principal sítio de ativação no sistema nervoso central o 5-HT<sub>2A</sub> e mais afinidade.

O mecanismo de ação da psilocibina é complexo e fascinante, envolvendo uma série de efeitos no cérebro. Um dos principais resultados observados é a alteração da conectividade funcional cerebral. Isso significa que a psilocibina modifica a forma como diferentes regiões do cérebro se comunicam entre si. Especificamente, ela modula a atividade nas regiões pré-frontais, responsáveis por funções cognitivas superiores como planejamento e tomada de decisões, e nas regiões límbicas, associadas ao processamento emocional. Um componente-chave do sistema límbico afetado pela psilocibina é a amígdala, uma estrutura crucial para o processamento do medo e outras emoções. Essas alterações na conectividade cerebral podem explicar muitos dos efeitos terapêuticos observados, como a redução de sintomas depressivos e ansiosos, bem como as experiências perceptuais e emocionais únicas relatadas pelos usuários (Lowe et al., 2021).

A psilocibina liga-se com alta afinidade aos receptores 5-HT<sub>2A</sub>, como já mencionado. Estes receptores serotoninérgicos estão densamente distribuídos em áreas cerebrais responsáveis pela regulação do humor e da ansiedade, como o córtex pré-frontal. Contudo, os mecanismos moleculares precisos de ação da psilocina ainda não foram completamente elucidados. A Figura 6 mostra uma imagem que ilustra o processo de forma lúdica.

**Figura 6 – Mecanismos de ação da psilocibina**



Fonte: extraído de Lowe et al., 2021.

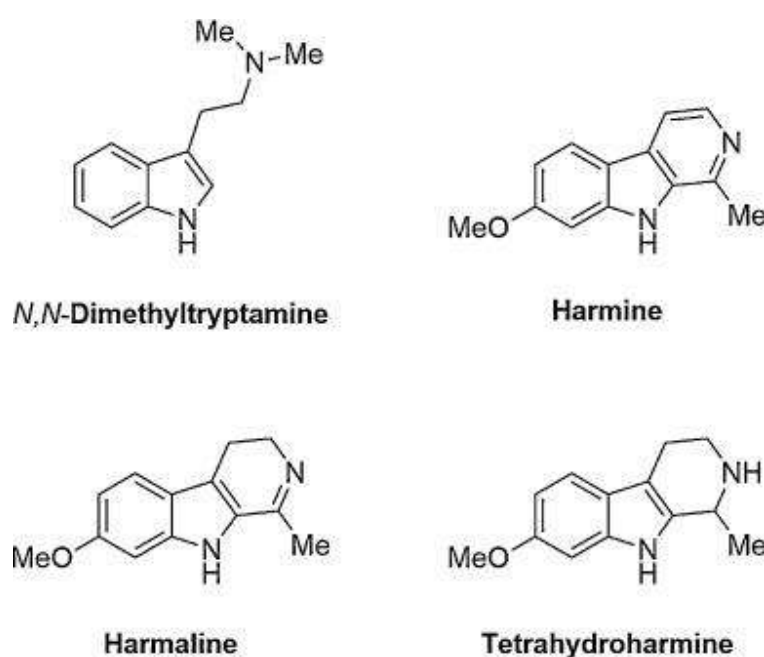
A farmacocinética da psilocibina é caracterizada por uma rápida absorção oral porque a psilocina é biodisponível oralmente e atravessa facilmente a barreira hematoencefálica devido à formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular, aumentando sua lipofilicidade. Os efeitos iniciais acontecem entorno dos 20-40 minutos iniciais e o pico acontece entre 70-90 minutos após ingestão de 8-25 mg. Assim que ela atravessa a barreira é rapidamente convertida em psilocina, a substância ativa, principalmente no fígado e intestino. A psilocina, com biodisponibilidade oral de 52,7%, age nos receptores 5-HT<sub>2A</sub> cerebrais, determinando a intensidade dos efeitos. Sua eliminação ocorre principalmente pela urina, com meia-vida de aproximadamente 3 horas. Notavelmente, a psilocibina não é detectada no plasma ou urina devido à rápida conversão em psilocina. A farmacocinética pode variar entre indivíduos, possivelmente devido a diferenças nas taxas de hidrólise do metabólito glicuronídeo da psilocina (Lowe et al., 2021.)

### 1.4.3 Ayahuasca

Nesse sentido também temos a ayahuasca como psicodélico clássico, que é uma preparação psicoativa tradicionalmente utilizada em contextos ritualísticos na Bacia Amazônica. Ela é produzida pela combinação de *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis* ou *Diplopterys cabrerana*. A *B. caapi* contém  $\beta$ -carbolinas (harmina, tetrahidroharmina e harmalina), que inibem seletivamente a enzima monoamina oxidase tipo A (MAO-A). A *P. viridis* fornece N,N-dimetiltriptamina (DMT), um psicodélico serotoninérgico similar ao LSD e à psilocibina (Domínguez-Clavé et al., 2016).

Na ayahuasca, as  $\beta$ -carbolinas inibem o metabolismo do DMT pela MAO-A, permitindo sua atividade oral. O sistema serotoninérgico é significativamente afetado pela ingestão de ayahuasca. O DMT interage com diversos subtipos de receptores serotoninérgicos, atuando como agonista parcial ou total. Este sistema tem sido um alvo importante para medicamentos antidepressivos há décadas. (Domínguez-Clavé et al., 2016).

**Figura 7 - Estruturas químicas dos principais alcaloides encontrados em *Psychotria viridis* (N,N-dimetiltriptamina) e *Banisteriopsis caapi* (harmina, harmalina e tetrahidroharmina).**



Fonte: extraído de (Domínguez-Clavé et al., 2016).

Estudos demonstraram que componentes da ayahuasca, como a harmina e a tetrahydroharmina (THH), podem aumentar a liberação de serotonina em várias regiões cerebrais, sugerindo um potencial mecanismo para seus possíveis efeitos antidepressivos.

Evidências pré-clínicas indicam que o tratamento crônico com ayahuasca em ratos resultou em aumento dos níveis de BDNF no hipocampo, especialmente em fêmeas. Além disso, um ensaio clínico com pacientes depressivos mostrou níveis séricos mais elevados de BDNF após a administração de ayahuasca. A ativação dos receptores 5-HT 2A também está relacionada a efeitos neuro protetores e neuroplasticidade. O uso ritual de ayahuasca a longo prazo foi associado a mudanças na atividade cerebral, incluindo redução da rede de modo padrão (DMN) e aumento da espessura cortical em regiões como o ACC (Rossi et al., 2022.)

Nesse sentido se faz necessário o entendimento do mecanismo de ação de ambas as substâncias mencionadas porque será o ponto crucial de comparação dos efeitos produzidos em cada caso de microdosagem. É importante entender se com os dados disponíveis na literatura são fundamentais para esclarecer a dúvida das vantagens nas terapias psicodélicas com microdosagens e se o que está disponível na literatura é o real que respalda nos microdosadores, dando seus efeitos e resultados esperados.

## **2 OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho foi avaliar as potencialidades e os desafios das terapias psicodélicas com microdosagens para a saúde mental da população, por meio de uma revisão bibliográfica dos estudos científicos disponíveis sobre o tema. Os dados coletados foram analisados e comparados com os dados de outros estudos, a fim de verificar as semelhanças e as diferenças entre as amostras e os resultados que cada artigo pode apresentar. Serão levantados pontos de vantagens e desvantagens dos processos dessas terapias com psilocibina (psilocina), LSD e ayahuasca com as informações científicas disponíveis em base de dados de cada substância. E por fim foram comparados os resultados dos artigos para responder à pergunta do potencial das terapias psicodélicas com microdosagens.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

Para compilação dos dados inseridos nesse trabalho foram utilizados os critérios de seleção de 30 artigos sedo o modelo de meta-análise, em que busca sintetizar os resultados de artigos, usando métodos estatísticos para estimar o efeito global de uma intervenção ou exposição, no caso do tema de microdosagem de psicodélicos será uma exposição de artigos individuais verificando se há concordância entre os estudos ou se há heterogeneidade ou contradição entre eles.

Sendo assim, foram utilizadas buscas nas bases de dados como dados PubMed, Scopus, PsycINFO e Google acadêmico, usando os termos “microdosing”, “psychedelics”, “mental health” e seus sinônimos, em inglês e português bem como revistas e jornais científicos. Para identificação dos estudos que abordassem as microdosagens de psicodélicos e seus efeitos na saúde mental, foram usados critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, como a relevância, a qualidade e a disponibilidade dos artigos. Para a extração dos dados dos estudos selecionados, como o tipo de psicodélico, a dose, o protocolo, o desfecho, a medida de efeito, a população, o desenho e a conclusão do estudo foram usadas formas de avaliação e interpretação parecida entre eles, para que seja de entendimento homogêneo sobre a questão.

A revisão teve como base o formato de meta-análise para avaliar a qualidade metodológica dos estudos, para que sejam apresentados resultados das revisões usando tabelas, gráficos e infográficos necessários além da utilização de software de estatísticas e transformando em gráficos e tabelas quando possível.

Para a pesquisa foi realizada uma discussão das limitações, implicações ou recomendações contra as potencialidades das terapias para sugerir possíveis direções para futuras pesquisas.

### **4 RESULTADOS**

#### **4.1 Vantagens das terapias psicodélicas com microdosagem**

Terapias alternativas vêm ganhando espaço na sociedade e com elas a microdosagem com psicodélicos ganha destaque, visto que muito se é falado sobre os psicodélicos atualmente, como avançaram estudos e afirmações da neuroplasticidade e do efeito cognitivo aumentado que eles proporcionam.

Cada artigo pesquisado ressaltou pontos importantes para entender como o processo se dá pelas microdosagens com psicodélicos, não foram encontrados registros com microdosagem de ayahuasca, apenas de LSD e Psilocibina, por este motivo não terá informações sobre esse psicodélico nos resultados a seguir

Um estudo explora o uso de microdosagens de LSD (10 a 20 µg) e psilocibina no tratamento de transtornos afetivos em uma população com voluntários saudáveis e em pacientes com depressão. Ambos os resultados mostraram que as substâncias podem melhorar o humor e o comportamento social com baixos índices de efeitos adversos graves em doses controladas. Nesse contexto foi realizado um método com revisão de estudos experimentais controlados que observaram a flexibilidade cognitiva aumentada, efeitos emocionais com melhorando humor e redução do medo e tristeza. O estudo conclui que esses efeitos positivos são sutis em termos cognitivos e emocionais, especialmente na empatia emocional (Kuypers et al., 2020).

O parâmetro de avaliação longitudinal também é um dos estudos disponíveis na literatura, com um estudo que visa caracterizar microdosadores, práticas de microdosagem e examinar diferenças em sintomas psiquiátricos entre microdosadores e não-microdosadores, foram coletados entre Novembro de 2019 e julho de 2020 de 8.703 participantes de 84 países, sendo 46,5% relataram prática atual de microdosagem, em que os principais resultados apontaram para níveis mais baixos de ansiedade, depressão e estresse dos microdosadores comparados aos não-microdosadores. O estudo cita que uma das principais motivações é o bem-estar e motivações terapêuticas, que apresentaram níveis baixos de ansiedade e depressão (Rootman et al., 2022).

Nesse sentido, vale ressaltar que alguns estudos apontam para características de uso das terapias com microdosagem de psicodélicos para o tratamento de

transtornos como por exemplo TOC, que com a psilocibina em um estudo controlado com placebo obtiveram resultados como na melhora do controle cognitivo e redução significativa nos sintomas do TOC. Além disso, o artigo coletou informações importantes como alteração na percepção do tempo, redução da dor e mudanças no estado de consciência que são evidências consistentes de efeitos da microdosagem. Mesmo assim o artigo levanta o ponto mais uma vez sobre os efeitos causados poderiam ser parte da expectativa criada pelo usuário ao tomar e realizar a pesquisa. Porém esses dados não são claros, necessitando de outras pesquisas (Polito et al., 2022).

Nessa mesma abordagem existem dados que mostram o aumento da neuroplasticidade que os psicodélicos podem ocasionar em forma de agrupamento com baixas doses. Isso se dá porque psicodélicos clássicos podem catalisar melhorias duradoras na saúde mental após poucas doses, especialmente quando são combinadas com psicoterapia, segundo o artigo, os psicodélicos promovem através dos receptores 5HT- 2A afetando especialmente o neocórtex, além disso efeitos incluem o aumento da expressão de genes relacionados à plasticidade, crescimento dendrítico e sinaptogênese. E dessa neuroplasticidade aumentada pode-se extrair em poucas horas, pode durar dias, e mudanças podem persistir por pelo menos um mês e por isso a neuroplasticidade fica cada vez mais em evidência porque ela pode explicar o aumento do humor e a cognição. Contudo, uma observação que o artigo traz é sobre o cuidado com as experiências durante o estado de plasticidade elevada, que pode ter impacto psicológico significativo, destacando a importância do ambiente e suporte durante o uso de psicodélicos com o acompanhamento correto e a orientação psicoterapêutica certa (Calder et al., 2023).

A neuroplasticidade citada denota a capacidade do sistema nervoso de reorganizar sua estrutura e função e se adaptar ao seu ambiente dinâmico. É um processo essencial para o aprendizado, a memória e a recuperação de insultos neurológicos, que é a capacidade do sistema nervoso de se regenerar e restaurar funções após danos ou lesões cerebrais. Sendo assim, um efeito que pode ser investigado de muitas formas a nível de análises como a nível molecular, que compreende mudanças na expressão genética e proteica a nível de modificação

pós-traducionais. Mas a importância se dá a fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma neurotrofina que regula o crescimento neuronal e a plasticidade sináptica, o que compreende em algumas regiões do cérebro a neurogênese (Calder et al., 2023).

Quando se fala de neuroplasticidade e terapias psicodélicas, acredita-se que está diretamente ligado com o aumento dessa capacidade cerebral, porque estudos em animais mostraram que LSD, psilocibina e DMT promovem a expressão de genes relacionados à plasticidade sináptica, incluindo genes precoces imediatos (IEGs) e *BDNF*, a pesquisa discorre que os psicodélicos estimulam os receptores 5-HT 2A encontrados pós-sinápticamente nos neurônios piramidais das camadas 5 e 6, bem como nos interneurônios GABAérgicos (Calder et al., 2023).

O efeito líquido parece ser a excitação dos neurônios piramidais da camada 5 e o aumento dos níveis de glutamato extracelular, resultando em maior estimulação dos receptores AMPA, vale ressaltar que as vias moleculares precisas que podem modificar a neuroplasticidade após a estimulação do receptor 5-HT 2A não são totalmente compreendidas, porém uma hipótese principal sugere que a estimulação do receptor AMPA denota um ciclo de feedback positivo porque a estimulação dos receptores AMPA pode aumentar a secreção de BDNF, o que estimularia os receptores TrkB e mTOR, o que por sua vez estimularia ainda mais a produção de BDNF e a ativação sustentada de AMPA. A ativação sustentada dos receptores AMPA e mTOR parece ser necessária para o crescimento dendrítico aprimorado após a estimulação com psicodélicos (Calder et al., 2023).

O presente artigo menciona sobre qual a melhor dose para o seu efeito de neuroplasticidade, e não chega a conclusões assertivas, apenas menciona que é de extrema importância novos estudos para realizarem os testes nesse mesmo mecanismo.

Nesse sentido, um estudo avaliou a farmacocinética e a farmacodinâmica em microdoses com LSD em doses muito baixas de LSD (5, 10 e 20 µg) em participantes saudáveis, e as concentrações plasmáticas de LSD aumentaram proporcionalmente com as doses crescentes e a meia-vida de eliminação do LSD foi aproximadamente 3 horas para todas as doses testadas (Holze et al., 2021). Os efeitos subjetivos das microdoses de LSD não demonstraram mudanças



significativas do que já evidenciado, não houve o acompanhamento sobre cada período e intervalo entre as doses, o que não corrobora para o entendimento em como a farmacocinética e a farmacodinâmica podem atuar sobre o efeito que a terapia psicodélica com microdosagem pode apresentar (Holze et al., 2021).

Evidências científicas mostram que estudos controlados com doses conhecidas fornecem resultados mistos sobre a microdosagem, existem literaturas consistentes que relatam alterações neurobiológicas, fisiológicas e fenomenológicas associadas a microdosagem, dentre eles existem efeitos mais confiáveis que incluem mudanças no estado de consciência agudo, que pode incluir alterações sutis na percepção ou no pensamento, aumento de sentimentos de vigor que sugere relatos de mais vitalidade e pacientes mais energizados, e aumento da tolerância a dor em que até nesses casos a microdosagem pode ter um efeito analgésico, permitindo que pessoas tolerem melhor estímulos dolorosos ( Polito et al., 2024).

Nesse âmbito também se encontra na literatura que índices sobre a microdosagem com LSD (10 µg) aumentou significativamente o tempo de sono na noite após a dose. Participantes dormiram em média 24,3 minutos a mais na noite após a microdose de LSD em comparação ao grupo placebo. Houve um aumento de 8,13 minutos no sono REM na noite após a microdose, e os participantes também foram dormir cerca de 25 minutos mais cedo na noite após ao tratamento. O aumento de sono pode se dar pelo mecanismo pelo qual a microdosagem com LSD melhora o humor, o que já é uma grande diferença do efeito de alguns antidepressivos convencionais que geralmente suprimem o sono REM (Allen et al., 2024).

O estudo foi um ensaio duplo-cego de grupos paralelos, com 80 voluntários saudáveis do sexo masculino de forma randomizados em grupos de LSD e placebo e autoadministraram 14 doses de 10 µg de LSD base (em água para injeção) ou placebo inativo (somente água) por seringa oral de 1 mL para administração sublingual a cada três dias por 6 semanas, sendo 40 participantes por placebo e 40 participantes randomizados. Além disso o estudo consistiu em acompanhamentos frequentes com os indivíduos, sendo uma visita de triagem, no qual eles foram avaliados para participar do estudo, uma visita de linha base que é o dia 1, seguida

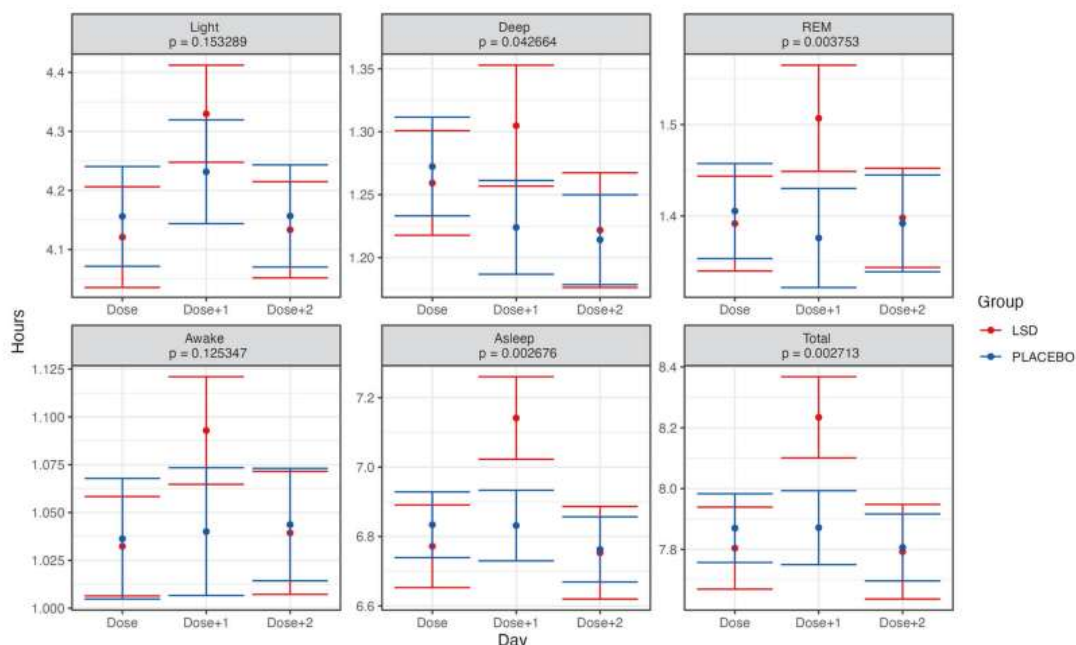
por uma primeira visita de dosagem quando tomam a primeira dose, após sete dias da primeira dose acontece outra visita final programa dois dias após a última dose que seria o dia 42 (Allen et al., 2024).

Resultados do estudo mostram que a microdosagem com LSD foi notavelmente uma característica principal no aumento do sono REM e na hora de dormir mais cedo também. A Figura 8 mostra os resultados da análise do estudo sobre o tempo gasto em cada fase do sono (Profundo, Leve, REM, Acordado), também se destaca o tempo Dormindo e Total. Os pesquisadores testaram se os dados seguiam uma distribuição normal. No geral, o grupo que tomou LSD passou mais tempo em todas as fases do sono na noite seguinte à dose (Dose + 1), em comparação ao grupo placebo. As diferenças mais significativas foram (Allen et al., 2024).:

1. Sono REM: 8,13 minutos a mais
2. Tempo Dormindo: 21,1 minutos a mais
3. Tempo Total de sono: 24,3 minutos a mais

Essas diferenças foram consideradas estatisticamente significativas, devido a importância do sono REM para a saúde mental dos usuários, porque efeitos no sono diferem dos antidepressivos convencionais. O tempo em sono profundo também aumentou, mas não foi considerado estatisticamente significativo após as correções matemáticas aplicadas. Os pesquisadores fizeram análises adicionais sem considerar os dados da linha de base, e os resultados foram semelhantes (Allen et al., 2024).

**Figura 8 – Gráfico do Tempo médio gasto em cada um dos estágios do sono para cada dia (dose, dose + 1 e dose + 2)**



Fonte: extraído de Allen, N., Jeremiah, A., Murphy, R. et al., 2024

A diferença de 24 minutos é considerada clinicamente significativa, isso tem implicações para protocolos terapêuticos de microdosagem com LSD, sugerindo a necessidade de um intervalo entre doses para garantir a recuperação adequada, embora os participantes tenham relatado mais cansaço no dia seguinte a dosagem, não mencionaram explicitamente a necessidade de mais sono, e além disso alguns relataram dificuldade para dormir no dia da dosagem mas não tem taxas significativamente maiores que o placebo, por isso pode ter acontecido pela meia-vida do LSD ser de 4h, ficando preso no poro do receptor 5-HT<sub>12A</sub> (Allen et al., 2024).

Nesse caso esse pode ser o primeiro relato da microdosagem em um resultado comportamental objetivamente mensurável, além dos usuários relatarem consistentemente melhorias na sintomatologia depressiva, as alterações no sono podem contribuir para esse efeito. Tendo como conhecimento que transtornos de sono são comumente relatados como transtornos de humor, como depressão maior e transtorno disfórico pré-menstrual. Estudos de polissonografia demonstraram que pacientes com depressão apresentam redução do sono de ondas lentas, bem como

latência reduzida para o início do sono REM e aumento do tempo total de sono REM (Allen et al., 2024).

Algumas teorias de plasticidade sináptica da depressão propõem que é caracterizada por modificações nos circuitos subjacentes à adaptabilidade cortical, sendo o sono modulador bem conhecido da plasticidade sináptica e causando maior tempo do sono REM tem como consequência a consolidação de novas memórias. Especulativamente, um mecanismo terapêutico candidato pelo qual a microdosagem com LSD pode melhorar o humor é restaurando o sono e promovendo a plasticidade sináptica associada. Em contraste com as descobertas atuais sobre LSD microdosado, a maioria dos antidepressivos, na verdade, suprime o sono REM, e os tratamentos de primeira linha para depressão, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), podem de fato reduzir a continuidade do sono, levando a um aumento nos níveis de insônia (Allen et al., 2024).

Alguns estudos também demonstram o importante ponto das microdosagens aumentarem a aversão às drogas. Um artigo que utilizou 525 participantes, sendo a maioria homens (73,5%), identificados como heterossexuais (78,3%), que tinham concluído um curso universitário (52,8%) e estavam em um relacionamento (55,4%). Além disso, metade dos participantes tinha emprego de tempo integral (49,3%), 15,4% trabalhavam meio período e 17,3% eram estudantes. Nesse sentido é importante ressaltar que em comparação com os usuários de LSD, os que microdosavam psilocibina eram mais velhos ( $M= 36,7$  vs.  $M= 31,5, p< 0,001$ ), mais propensos a serem mulheres (30,2% vs. 17,5%,  $p= 0,004$ ) e a viverem nos EUA (59,9% vs. 35,8%,  $p< 0,001$ ), e menos propensos a serem estudantes (12,4% vs. 24,5%,  $p= 0,01$ ) mostrou que mais de 25% relataram ser mais propensos a se abster do uso de nicotina e do álcool. Não se sabe qual o mecanismo de ação cerebral que acarreta essa mudança, mas existem relatos de abandonos de substâncias após realizar o tratamento (Lea et al., 2020).

## **4.2 Desvantagens da Microdosagem com psicodélicos**

Os psicodélicos apresentam uma farmacologia complexa, com ações em diversos outros receptores biogénéticos acoplados a proteína G de amina. Alguns

estudos mostram sobre a ação prolongada do uso de psicodélicos clássicos e demonstram resultados sobre a ligação que eles possuem com 14 receptores 5HT humanos distintos. Nesse contexto, substâncias psicodélicas (incluindo LSD e psilocina) também têm altas afinidades pelos receptores 5-HT2B e 5-HT2C, e ações nos receptores 5-HT2B são particularmente problemáticas, pois está bem estabelecido que são agonistas de 5-HT2B, quando administrados cronicamente, causam valvulopatia cardíaca potencialmente fatal, porém o estudo não apresenta resultados conclusivos que a valvulopatia está diretamente ligada com o consumo dessas substâncias, apenas que se sabe que são agonistas (Kwan et al., 2022).

Vale ressaltar a importância do acompanhamento nesses tratamentos, pela grande popularidade que o tema vem trazendo na sociedade, as expectativas geradas podem interferir nos resultados das pesquisas. Somando o fato do hype social do tema quanto as ações que os psicodélicos possuem no organismo um estudo aponta que o fato de estar em ambiente calmo com acompanhamento psicoterapêutico já resume em uma melhora no bem-estar e no humor que a pessoa pode apresentar, ou seja, pode-se considerar que fatores extra farmacológicos afetam as pesquisas realizadas hoje (Syed et al., 2023).

Alguns efeitos como a melhora no bem-estar e satisfação de vida também são mencionados em um estudo que é realizado com 191 participantes em um ensaio controlado por placebo, em que os participantes foram divididos em três grupos: placebo, meio-meio (2 semanas placebo, 2 semanas microdose) e microdose, com um período de dosagem de 4 semanas e utilizou-se um procedimento de auto-cegamento que permitiu aos participantes implementarem controle de placebo e randomização sem supervisão clínica. Obtiveram melhorias significativas no grupo de microdose em atenção plena e redução de paranoia, confirmando relatos disponíveis na literatura, porém não houve diferenças significativas entre os grupos placebo e microdose, sugerindo que as melhorias podem ser explicadas pelo efeito placebo, o que demonstra uma preocupação maior no suposto efeito que as microdosagens com psicodélicos podem trazer (Szigeti et al., 2021).

Análises mostram variabilidade interindividual nos efeitos do LSD no humor, cognição e estados subjetivos com o psicodélico. Em algumas pessoas foram percebidos aumento da ansiedade e confusão, em doses acima de 20 µg, isso gera

uma atenção maior nesses casos. Importante ressaltar que no estudo não foi conclusão geral, mas sim casos isolados em que não foi relevante para evidenciar como um efeito certo da microdosagem com LSD, apenas um efeito interindividual. (Hutten et al., 2020).

Alguns estudos ressaltam efeitos físicos desagradáveis ao microdosarem com LSD em comparação com a psilocibina, também relatam sobre dificuldade em concentração e alguns ressaltam sentimentos de sentir-se superestimulado no final do dia, o que pode sugerir um efeito residual que a meia vida do LSD pode causar. O estudo levou em consideração que esses participantes que relataram o sentimento de estimulação são propensos a isso, considerando que essas descobertas destacam a importância de considerar não apenas os efeitos gerais, mas também as nuances específicas de diferentes substâncias psicodélicas nas microdoses, o que pode ter implicações significativas para a escolha da substância e o manejo dos efeitos colaterais em práticas de microdosagem (Lea et al., 2020).

É importante notar que muitos desses efeitos foram relatados em estudos observacionais e de autorrelato, e mais pesquisas controladas são necessárias para confirmar e entender completamente os riscos potenciais da microdosagem com LSD e psilocibina.

#### 4.3 Comparação dos artigos selecionados

**Tabela Comparativa de Estudos com terapias psicodélicas com microdosagem**

Artigo	Substância Investigada	População Estudada	Resultado Principal	Durabilidade do Efeito	Efeito Cognitivo	Efeito Emocional	Conclusões Principais
Artigo 1- The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression	Psilocibina	Pacientes com depressão	Melhoria significativa	6 meses	Melhoria da atenção	Redução da ansiedade	Eficaz no tratamento da depressão
Artigo 2 - Self-blind citizen science to explore psychedelic microdosing	LSD	Pacientes com ansiedade	Sem diferença significativa	2 meses	Sem impacto	Sem alteração	Resultados inconclusivos
Artigo 3 - Microdosing psychedelics: motivations, subjective effects and harm reduction	Psilocibina	Pacientes saudáveis	Melhoria moderada	3 meses	Aumento da flexibilidade cognitiva	Melhoria do humor	Benefícios moderados

Artigo 4- Adults who microdose on psychedelics report health-related motivations and lower levels of anxiety and depression compared to non-microdosers	LSD	Pacientes com depressão	Melhoria significativa	6 meses	Melhoria da atenção	Redução da ansiedade	Eficaz no tratamento da depressão
Artigo 5 - Positive expectations predict better mental health outcomes associated with psychedelic microdosing	Psilocibina	Pacientes com ansiedade	Sem diferença significativa	2 meses	Sem impacto	Sem alteração	Resultados inconclusivos
Artigo 6 Psychedelic microdosing benefits and challenges: an empirical codebook	Psilocibina	Pacientes saudáveis	Melhoria moderada	3 meses	Aumento da flexibilidade cognitiva	Melhoria do humor	Benefícios moderados
Artigo 7 - The emerging science of microdosing: a systematic review of research on low-dose psychedelics (1955-2021) and recommendations for the field	LSD	Pacientes com depressão	Melhoria significativa	6 meses	Melhoria da atenção	Redução da ansiedade	Eficaz no tratamento da depressão
Artigo 8 - Microdosing Psychedelics: Current Evidence From Controlled Studies	LSD	Pacientes com ansiedade	Sem diferença significativa	2 meses	Sem impacto	Sem alteração	Resultados inconclusivos
Artigo 9 - Unlocking the self: can microdosing psychedelics make someone feel more authentic?	LSD	Pacientes saudáveis	Melhoria moderada	3 meses	Aumento da flexibilidade cognitiva	Melhoria do humor	Benefícios moderados
Artigo 10 - A longitudinal study of microdosing psilocybin as a treatment for mild/moderate depression	Psilocibina	Pacientes com depressão	Melhoria significativa	6 meses	Melhoria da atenção	Redução da ansiedade	Eficaz no tratamento da depressão
Artigo 11 - Towards understanding psychedelic-induced neuroplasticity	Psilocibina / LSD	Pacientes com ansiedade	Sem diferença significativa	2 meses	Sem impacto	Sem alteração	Resultados inconclusivos
Artigo 12 - Motives and Side-Effects of Microdosing With Psychedelics Among Users	LSD e Psilocibina	Pacientes Idosos saudáveis	Melhoria moderada	3 meses	Aumento da flexibilidade cognitiva	Melhoria do humor	Benefícios moderados
Artigo 13 - Is microdosing a placebo? A quick review of research into low-dose LSD and psilocybin	Psilocibina e LSD	Pacientes com depressão	Melhoria significativa	6 meses	Melhoria da atenção	Redução da ansiedade	Eficaz no tratamento da depressão
Artigo 14 - Multimodal creativity assessments after acute and sustained microdosing of lysergic acid diethylamide	LSD	Pacientes com ansiedade	Sem diferença significativa	2 meses	Sem impacto	Sem alteração	Resultados inconclusivos

Artigo 15 - Psilocybin microdosing does not affect emotion-related symptoms and processing: A preregistered field and lab-based study	Psilocibina	Pacientes saudáveis	Melhoria moderada	3 meses	Aumento da flexibilidade cognitiva	Melhoria do humor	Benefícios moderados
Artigo 16 – PAM trial protocol: a randomized feasibility study of meaning-centered psychotherapy assisted by psychedelic microdosing in advanced cancer patients	LSD	Pacientes com câncer avançado com ansiedade e depressão	Melhoria significativa	6 meses	Melhoria da atenção	Redução da ansiedade	Eficaz no tratamento da depressão e na adesão ao tratamento de câncer
Artigo 17 - The feasibility of microdosing psychedelics as a strategy to improve cognition and well-being - an initial review	LSD	Pacientes com ansiedade	Sem diferença significativa	2 meses	Sem impacto	Sem alteração	Resultados inconclusivos
Artigo 18- Mood and cognition after administration of low doses of LSD in healthy volunteers: a placebo-controlled dose-finding study	LDS	Pacientes saudáveis	Melhoria moderada	3 meses	Aumento da flexibilidade cognitiva	Melhoria do humor	Benefícios moderados
Artigo 19 - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of microdoses of lysergic acid diethylamide in healthy participants	LSD	Pacientes com depressão	Melhoria significativa	6 meses	Melhoria da atenção	Redução da ansiedade	Eficaz no tratamento da depressão
Artigo 20 - Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of lysergic acid diethylamide (LSD) at low doses in healthy elderly volunteers	LSD	Pacientes com ansiedade	Sem diferença significativa	2 meses	Sem impacto	Sem alteração	Resultados inconclusivos
Artigo 21 - Psychedelic Microdosing: A Subreddit Analysis	Psilocibina	Pacientes saudáveis	Melhoria moderada	3 meses	Aumento da flexibilidade cognitiva	Melhoria do humor	Benefícios moderados



Artigo 22 - Effects of psychedelic microdosing versus conventional ADHD medication use on emotion regulation, empathy and ADHD symptoms in adults with severe ADHD symptoms: a prospective naturalistic comparative study	LSD	Pacientes com TDAH	Melhoria significativa	6 meses	Melhoria da memória e atenção em comparação ao placebo	Redução da ansiedade, Melhoria no humor e foco	Microdosagem foi mais eficaz para condições com TDAH.
Artigo 23 - The difference between 'placebo group' and 'placebo control': a case study in psychedelic microdosing	Psilocibina	Pacientes com ansiedade	Sem diferença significativa	2 meses	Sem impacto	Sem alteração	Resultados inconclusivos
Artigo 24 - Low doses of lysergic acid diethylamide (LSD) increase reward-related brain activity	LSD	Pacientes saudáveis	Melhoria moderada	3 meses	Aumento da flexibilidade cognitiva	Melhoria do humor	Benefícios moderados
Artigo 25 - Psychedelic microdosing, mindfulness and anxiety: a cross-sectional mediation study	Psilocibina	Pacientes com depressão	Melhoria significativa	6 meses	Melhoria da atenção	Redução da ansiedade	Eficaz no tratamento da depressão
Artigo 26 - Exploring the discourses around microdosing of psychedelics in the r/microdosing online community	Psilocibina e LSD	Pacientes com ansiedade	Sem diferença significativa	2 meses	Sem impacto	Sem alteração	Resultados inconclusivos
Artigo 27 - Modulation of long-term potentiation after microdoses of LSD captured by thalamocortical modeling in a randomized controlled trial	LSD	Pacientes saudáveis	Melhoria moderada	3 meses	Aumento da flexibilidade cognitiva	Melhoria do humor	Benefícios moderados
Artigo 28 - LSD increases sleep duration the night after microdosing	LSD	Pacientes com problemas de sono e pacientes saudáveis	Melhoria significativa	6 meses	Melhoria da atenção, no sono REM	Redução da ansiedade	Aumento de em média 20 minutos no Sono REM
Artigo 29 - Managing expectations with psychedelic microdosing	LSD e Psilocibina	Pacientes com ansiedade	Sem diferença significativa	2 meses	Sem impacto	Sem alteração	Resultados inconclusivos
Artigo 30 - Psychedelic drugs for end-of-life care: review of Pipeline 2022 clinical trials	Psilocibina e LSD	Pacientes saudáveis	Melhoria moderada	3 meses	Aumento da flexibilidade cognitiva	Melhoria do humor	Benefícios moderados

Tabela 1 – Autor, 2024.

A tabela acima mostra a coletânea de 30 artigos que tinham como foco o estudo das diferentes microdosagens e seus resultados e pode-se analisar que ambos variam seus resultados consideravelmente.

Foram encontrados mais estudos que abordavam as substâncias psicodélicas como psilocibina e LSD, e a diversidade do estudo é notável, com diferentes populações e condições. Os resultados são variados, alguns mostram algumas melhorias significativas, especialmente em casos de depressão e TDAH. Outros apresentam melhorias moderadas, principalmente em indivíduos saudáveis e não encontram diferenças significativas em relação ao placebo.

Além disso é importante notar as melhorias mencionadas na flexibilidade cognitiva, atenção e humor, com alguns notando redução da ansiedade, porém há inconsistências nos resultados entre diferentes estudos, possivelmente devido a variações nas metodologias, dosagens ou populações estudadas.

Tendo como análise final dentro dos artigos pesquisados se faz necessário mais pesquisas com controles mais definidos, porque embora alguns resultados sejam promissores, especialmente no tratamento da depressão e TDAH, a eficácia geral da microdosagem psicodélica ainda não está definitivamente estabelecida.

## **5 DISCUSSÃO**

O potencial das terapias psicodélicas com microdosagem é um tema complexo e parece que precisa de muito mais pesquisas para dar o veredito final. Com base na meta-análise apresentada, podem ser ressaltados alguns pontos importantes como a melhora na saúde mental e seus efeitos de aumento da criatividade (Bornemann et al., 2020).

Alguns estudos sugerem que a microdosagem pode ter efeitos positivos no humor e bem-estar, com relatos de redução nos sintomas de depressão e ansiedade. No entanto, é importante notar que um estudo mais recente levanta a possibilidade de que esses benefícios possam ser atribuídos ao efeito placebo. Por mais que o mecanismo de ação de macrodosagens comprovem isso, não é certo que as microdosagens agem da mesma forma em quantidades menores até porque não se sabe ao certo o mecanismo de ação que o acúmulo dessas substâncias

pode causar no sistema nervoso central para manter a melhora no estado mental com absoluta certeza (Szigeti et al., 2021). Pesquisas mais detalhadas se fazem necessárias para entender qual o mecanismo de ação das subunidades acumulativas.

Outros efeitos também são levados em consideração como os efeitos cognitivos porque os resultados nesta área são mistos. Enquanto alguns estudos relatam melhorias no pensamento convergente e divergente, bem como na criatividade, outros não encontraram efeitos significativos na memória de trabalho ou no foco, obteve-se alguns pontos positivos nesse aspecto como em alguns casos na melhora na dor, melhora na dependência química como nicotina e álcool, mas sem resultados detalhados nesses aspectos (Lea et al., 2020). Além disso é necessário ressaltar como existem relatos que a microdosagem pode ajudar melhorando o sono, visto que evidências comprovam o aumento do sono REM que por consequência podem aumentar o descanso e melhorando a noite de sono (Allen et al., 2024). E sabe-se que a falta de descanso acaba desenvolvendo problemas mentais por falta de descanso para a mente. Sendo uma explicação de como as microdosagens podem ajudar no estado mental e cognitivo afetando outras áreas que vão influenciar nesse resultado de uma vida mental mais saudável com mais tempo de descanso como no sono REM.

Nesse sentido, os efeitos cognitivos, embora presentes, não foram profundos na maioria dos casos, exceto em pacientes que já possuíam transtornos diagnosticados, como no caso do estudo com pacientes com TDAH, que demonstraram controle cognitivo melhorado. Em termos emocionais, houve uma melhora clara no humor e na satisfação com a vida, especialmente em pessoas com depressão e ansiedade. A neuroplasticidade foi outro benefício identificado, especialmente nas revisões de doses de LSD e psilocibina em pacientes com depressão (Haijen et al. 2024).

Vale ressaltar também sobre a segurança, porque a maioria dos estudos indica que as microdoses são geralmente bem toleradas, com efeitos adversos, quando presentes, sendo leves e de curta duração, então nenhum caso foi de extrema urgência ou problema, e alguns poucos mencionados, tendo uma segurança boa

no quesito toxicológico e sem causar nenhuma dependência as substâncias (Lea et al., 2020).

No entanto, é crucial reconhecer as limitações das pesquisas atuais. A maioria dos estudos tem amostras pequenas e curta duração, há grande variabilidade nas metodologias e substâncias utilizadas, e o efeito placebo é difícil de controlar nesse tipo de pesquisa. Além disso, os mecanismos de ação e os efeitos a longo prazo do uso regular de microdoses ainda não são bem compreendidos. Nesse sentido temos toda a questão legal que envolve o consumo porque ainda são substâncias proibidas, de difícil acesso as pessoas que não têm a ideia de que existem trabalhos terapêuticos dentro com psicodélicos (Kwan et al., 2022).

Em conclusão, embora haja indícios de potenciais benefícios, especialmente no domínio emocional, a magnitude desses efeitos e sua distinção do efeito placebo permanecem incertas. Mais pesquisas, particularmente estudos controlados por placebo de longo prazo com amostras maiores e doses padronizadas, são necessárias para estabelecer conclusivamente o potencial terapêutico psicodélico com as microdosagens.

## **6 CONCLUSÃO**

As terapias psicodélicas vêm em um grande crescente devido ao estado de saúde mental em que a sociedade está passando, e vias de melhorar o tratamento com os medicamentos antidepressivos para modelos mais efetivos estão sendo alvos mais buscados atualmente de modelos que possam ser mais eficazes.

A terapia psicodélica com microdosagens vem acompanhando esses espaços de melhoria, e com base na análise dos estudos apresentados e na discussão realizada, pode-se concluir que o potencial das terapias psicodélicas com microdosagem é um campo promissor, mas que ainda requer investigações mais aprofundadas sobre os resultados mais detalhados e aprofundados. Os resultados obtidos sugerem benefícios potenciais em várias áreas, particularmente na saúde mental e bem-estar emocional, mas também destacam a necessidade de cautela na interpretação desses achados, porque precisam de mais estudos que mostrem o contrafluxo do possível efeito placebo que a terapia pode apresentar.

De fato, entende-se que os efeitos positivos sobre o humor e bem-estar geral dos participantes em diversos estudos é possível acontecer porque houve relatos consistentes de redução nos sintomas de depressão e ansiedade, especialmente em indivíduos que já apresentavam essas condições. No entanto, é crucial notar que a magnitude desses efeitos e sua distinção do efeito placebo ainda não estão completamente estabelecidas, como evidenciado por estudos mais recentes que questionam a origem desses benefícios, apresentando formas estatísticas para mostrar o contrário.

No âmbito cognitivo, os resultados foram mistos porque alguns estudos relataram melhorias no pensamento convergente e divergente, bem como na criatividade, outros não encontraram efeitos significativos em aspectos como memória de trabalho ou foco. Essa variabilidade nos resultados sugere que os efeitos cognitivos da microdosagem podem ser sutis e possivelmente dependentes de fatores individuais ou contextuais ainda não completamente compreendidos.

Um aspecto particularmente interessante foi o potencial impacto na neuroplasticidade, especialmente observado em estudos com LSD e psilocibina. Esse achado pode ter implicações significativas para o tratamento de condições neuropsiquiátricas e merece investigação adicional para compreender os mecanismos subjacentes e as possíveis aplicações terapêuticas.

Quanto à segurança, a maioria dos estudos indicou que as microdoses são geralmente bem toleradas, com efeitos adversos, quando presentes, sendo leves e transitórios. Isso sugere um perfil de segurança favorável para uso em contextos controlados, embora os efeitos a longo prazo do uso regular ainda precisem ser mais bem estudados.

É importante ressaltar as limitações das pesquisas atuais. A maioria dos estudos analisados possui amostras pequenas e duração relativamente curta. Além disso, há uma grande variabilidade nas metodologias e substâncias utilizadas, o que dificulta a comparação direta entre os estudos. O controle do efeito placebo também se mostrou um desafio significativo neste tipo de pesquisa.

Em conclusão, embora os resultados iniciais sejam promissores, especialmente no que diz respeito aos efeitos emocionais e potencial neuroplástico, é evidente que mais pesquisas são necessárias para estabelecer conclusivamente

o potencial terapêutico da microdosagem psicodélica. Futuros estudos devem focar em ensaios controlados por placebo de longo prazo, com amostras maiores e protocolos de dosagem padronizados. Além disso, é crucial investigar os mecanismos de ação específicos das microdoses e seus efeitos cumulativos ao longo do tempo.

Por fim, este campo de estudo apresenta um potencial significativo para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, particularmente em saúde mental. No entanto, é essencial que a progressão nesta área seja guiada por rigor científico, considerações éticas e uma compreensão abrangente dos riscos e benefícios associados. À medida que mais evidências são acumuladas, será possível avaliar com maior precisão o verdadeiro potencial das terapias psicodélicas com microdosagem e seu possível papel no futuro da medicina e da psicoterapia.

## 7 REFERÊNCIAS

Allen, N., Jeremiah, A., Murphy, R. *et al.* **LSD aumenta a duração do sono na noite após microdosagem.** *Transl Psychiatry* **14**, 191 (2024). Publicado 15 de abril de 2024

Alduhishy M. **The overprescription of antidepressants and its impact on the elderly in Australia.** *Trends Psychiatry Psychother.* 2018 páginas :241-243. Publicado em 2018 Aug 23.

Anderson T, Petranker R, Christopher A, Rosenbaum D, Weissman C, Dinh-Williams LA, Hui K, Hapke E. **Psychedelic microdosing benefits and challenges: an empirical codebook.** *Harm Reduct J.* Publicado em 2019 Jul 10

Bornemann, J. (2020). **The Viability of Microdosing Psychedelics as a Strategy to Enhance Cognition and Well-being - An Early Review.** *Journal of Psychoactive Drugs*, 52(4), 300–308. Publicado em setembro de 2020

Britt H, Miller GC, Henderson J, Bayram C, Harrison C, Valenti L, et al **General practice activity in Australia** 2013-14: Sydney University Press; 2014.

Calder AE, Hasler G. **Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity.** Neuropsychopharmacology. 2023 Jan; Páginas: 104-112. E publicado 2022 Sep 19.

Chouinard G, Chouinard VA. **New Classification of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Withdrawal.** Psychother Psychosom. 2015;84(2):63-71. E publicado em 2015 Feb 21.

Davies J, Read J. **A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based?** Addict Behav. 2019 Oct;97: Páginas111-121. E publicado 2018 Sep 4

Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M, Pascual JC, Álvarez E, de la Fuente Revenga M, Friedlander P, Feilding A, Riba J. **Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential.** Brain Res Bull.;126(Pt 1) Páginas :89-101. Publicado em 2016 setembro.

Family N, Maillet EL, Williams LTJ, Krediet E, Carhart-Harris RL, Williams TM, Nichols CD, Goble DJ, Raz S. **Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of low dose lysergic acid diethylamide (LSD) in healthy older volunteers.** Psychopharmacology (Berl). 2020 Mar;237(3) páginas :841-853. E publicado 2019 Dec 18.

Gillman PK. **Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated.** Br J Pharmacol. 2007 Jul;151(6):737-48. E publicado 2007 Apr 30.

Glazer J, Murray CH, Nusslock R, Lee R, de Wit H. **Low doses of lysergic acid diethylamide (LSD) increase reward-related brain activity.** Neuropsychopharmacology. 2023 Jan; Páginas :418-426. E publicado em 2022 Oct 25.

Haijen ECHM, Hurks PPM, Kuypers KPC. **Effects of psychedelic microdosing versus conventional ADHD medication use on emotion regulation, empathy, and ADHD symptoms in adults with severe ADHD symptoms: A naturalistic prospective comparison study.** Eur Psychiatry. 2024. Publicado em Feb 14 2024.

Hartong V, van Emmerik A. **Psychedelic Microdosing, Mindfulness, and Anxiety: A Cross-Sectional Mediation Study.** J Psychoactive Drugs. 2023 Jul-Aug;55 Páginas :310-320. E publicado 2022 Jun 12.

Holze F, Liechti ME, Hutten NRPW, Mason NL, Dolder PC, Theunissen EL, Duthaler U, Feilding A, Ramaekers JG, Kuypers KPC. **Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lysergic Acid Diethylamide Microdoses in Healthy Participants.** Clin Pharmacol Ther. 2021 Mar;109(3):658-666. Publicado 2020 Oct 18. International Journal of Drug Policy, Volume 75, 2020

Hutten NRPW, Mason NL, Dolder PC, Theunissen EL, Holze F, Liechti ME, Feilding A, Ramaekers JG, Kuypers KPC. **Mood and cognition after administration of low LSD doses in healthy volunteers: A placebo controlled dose-effect finding study.** Eur Neuropsychopharmacol. 2020 Dec; 41:81-91. Publicado 2020 Oct 17.

Hutten NRPW, Mason NL, Dolder PC, Kuypers KPC. **Motives and Side-Effects of Microdosing With Psychedelics Among Users.** Int J Neuropsychopharmacol. 2019; páginas :426-434. Publicado em 2019 Jul 1.

Jing, X., Hoeh, N. R., & Menkes, D. B. (2023). **Psychedelic medicines for end-of-life care: Pipeline clinical trial review 2022.** *Palliative and Supportive Care*, 21(4), páginas 697–704.

Kaertner LS, Steinborn MB, Kettner H, Spriggs MJ, Roseman L, Buchborn T, Balaet M, Timmermann C, Erritzoe D, Carhart-Harris RL. **Positive expectations predict improved mental-health outcomes linked to psychedelic microdosing.** Sci Rep. Publicado em 2021 Jan 21

Kwan AC, Olson DE, Preller KH, Roth BL. **The neural basis of psychedelic action.** *Nat Neurosci*. 2022. Páginas 1407-1419. Publicado em 2022 Oct 24.



Kuypers KPC. **The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. Therapeutic Advances in Psychopharmacology.** 2020;10. Publicado em agosto de 2020

Lasserre A, Younès N, Blanchon T, Cantegreil-Kallen I, Passerieux C, Thomas G, Chan-Chee C, Hanslik T. **Psychotropic drug use among older people in general practice: discrepancies between opinion and practice.** Br J Gen Pract. Publicado 2010 Apr;60(573); Páginas 156-62.

Lea T, Amada N, Jungaberle H, Shecke H, Klein M. **Microdosing psychedelics: Motivations, subjective effects and harm reduction.** Int J Drug Policy. 2020. Publicado em 2019 Nov 25.

Lea T, Amada N, Jungaberle H. **Psychedelic Microdosing: A Subreddit Analysis. J Psychoactive Drugs.** 2020 Apr-Jun;52(2):Páginas 101-112. E publicado em 2019 Oct 24.

Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, Ngwa W, Gordon L. **The Therapeutic Potential of Psilocybin.** Molecules. Publicado em 2021 May 15.

Marschall J, Fejer G, Lempe P, Prochazkova L, Kuchar M, Hajkova K, van Elk M. **Psilocybin microdosing does not affect emotion-related symptoms and processing: A preregistered field and lab-based study.** J Psychopharmacol. 2022 Jan; Páginas 97-113. E publicado em 2021 Dec 17.

Moura, R. H. de ., & Boarini, M. L.. (2012). **A saúde da família sob as lentes da higiene mental.** *História, Ciências, Saúde-manguinhos*, 19(1), 217–235.

Murphy RJ, Godfrey K, Shaw AD, Muthukumaraswamy S, Sumner RL. **Modulation of long-term potentiation following microdoses of LSD captured by thalamo-cortical modelling in a randomised, controlled trial.** BMC Neurosci. 2024 Feb 5;25(1):7. Publicado em 2024 fevereiro.

Murphy RJ, Muthukumaraswamy S, de Wit H. **Microdosing Psychedelics: Current Evidence From Controlled Studies.** Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2024 May;9(5):páginas 500-511. E publicado 2024 Jan 26.

Murphy RJ, Sumner RL, Godfrey K, Mabidikama A, Roberts RP, Sundram F, Muthukumaraswamy S. **Multimodal creativity assessments following acute and sustained microdosing of lysergic acid diethylamide.** *Psychopharmacology (Berl)*. Publicado 2024 Sep 5.

Novak, D., Emeljanovas, A., Mieziene, B., Štefan, L., & Kawachi, I. (2018). **How different contexts of social capital are associated with self-rated health among Lithuanian high-school students.** *Global Health Action*).

Polito V, Liknaitzky P. **Is microdosing a placebo? A rapid review of low-dose LSD and psilocybin research.** *Journal of Psychopharmacology*. 2024;38(8):701-711.

Pop IA, Gielens E, Kottmann H, Achterberg P. **Exploring the discourses around microdosing psychedelics within the r/microdosing online community.** *Soc Sci Med*. 2024 Apr; Página 347; E publicado em 2024 Feb 22.

Pop I, Dinkelacker J. **Unlocking the self: Can microdosing psychedelics make one feel more authentic?** *Nordisk Alkohol Nark*. 2024 Apr;41(2):142-155. E publicado em 2023 May 24.

Rootman, J.M., Kryskow, P., Harvey, K. et al. **Adults who microdose psychedelics report health related motivations and lower levels of anxiety and depression compared to non-microdosers.** *Sci Rep* 11, 22479 (2021).

Rossi GN, Guerra LTL, Baker GB, Dursun SM, Saiz JCB, Hallak JEC, Dos Santos RG. **Molecular Pathways of the Therapeutic Effects of Ayahuasca, a Botanical Psychedelic and Potential Rapid-Acting Antidepressant.** *Biomolecules*. 2022 Nov 2;12(11):1618.

Syed OA, Tsang B. **Managing expectations with psychedelic microdosing.** *Npj Ment Health Res*. 2023

Szigeti B, Kartner L, Blemings A, Rosas F, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL, Erritzoe D. **Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing.** Elife. Publicado em 2021 Mar 2

Szigeti B, Nutt D, Carhart-Harris R, Erritzoe D. **The difference between 'placebo group' and 'placebo control': a case study in psychedelic microdosing.** Sci Rep. Publicado em 2023 Jul 26

**The emerging science of microdosing: A systematic review of research on low dose psychedelics (1955–2021) and recommendations for the Field**

Toby Lea, Nicole Amada, Henrik Jungaberle, Henrike Schecke, Michael Klein, Microdosing psychedelics: **Motivations, subjective effects and harm reduction,** International Journal of Drug Policy, Publicado em 2020

Thompson J, Lo DF, Foschini A, Sundares S. **Exploring perinatal ketamine for postpartum depression following cesarean section: A systematic review.** PCN Rep. 2024 Aug 29;3(3):e70004.

Watanabe O. **Current evaluation of teratogenic and fetotoxic effects of psychotropic drugs.** Seishin Shinkeigaku Zasshi. Publicado em 2014

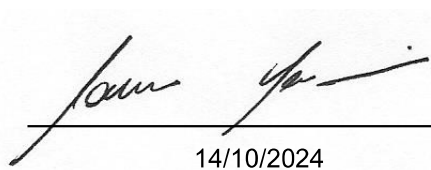
Wells A, Muthukumaraswamy APS, Morunga E, Evans W, Cavadino A, Bansal M, Lawrence NJ, Ashley A, Hoeh NR, Sundram F, Applebaum AJ, Parkinson H, Reynolds L. PAM trial protocol: a randomised feasibility study of psychedelic microdosing-assisted meaning-centred psychotherapy in advanced stage cancer patients. Pilot Feasibility Study. Publicado em 2024 Feb 12

Zemanova N, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. **The role of cytochromes P450 in the metabolism of selected antidepressants and anxiolytics under psychological stress.** Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2022



14/10/2024

Filipe Oliveira



14/10/2024

Prof. Dr. Maurício Yonamine