



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

TRABALHO FINAL DO MIM

***Correlatos Neuroimagiológicos após administração
aguda de LSD: Revisão Sistemática***

ANDRÉ MARGALHO SILVA MARQUES

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR ANTÓNIO JOÃO FERREIRA DE MACEDO E SANTOS

DR. DAVID MANUEL GOMES MOTA

Fevereiro/2023

Correlatos Neuroimagiológicos após administração aguda de LSD:

Revisão Sistemática

Autor:

André Margalho Silva Marques – andre_margalho10@hotmail.com

Orientadores:

Prof. Doutor António João Ferreira de Macedo e Santos – amacedo@ci.uc.pt

Dr. David Manuel Gomes Mota – dmgmota53504@gmail.com

(a) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(b) Instituto de Psicologia Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

(c) CRI de Psiquiatria, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

ÍNDICE

RESUMO.....	4
INTRODUÇÃO:	5
OBJETIVO DO ESTUDO:.....	8
MÉTODOS:	8
RESULTADOS:	9
DISCUSSÃO	16
CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

RESUMO

Introdução: A doença mental é um problema major na atualidade, ocupando um papel central na morbidade e mortalidade prematura a nível global. Apesar da ciência moderna permitir uma terapêutica individualizada e adequada em grande parte das situações clínicas, ainda são várias as limitações terapêuticas. Nesse sentido, têm vindo a ser estudadas alternativas ao longo das últimas décadas, por exemplo experimentando os efeitos terapêuticos de substâncias psicadélicas, particularmente com Dietilamida de Ácido Lisérgico (LSD). Apesar do relato de alguns resultados, muitos desses estudos não foram realizados usando os parâmetros e requisitos da ciência e tecnologia atuais. Neste trabalho são sumariados estudos recentes que avaliem os efeitos objetivos do LSD a nível cerebral após administração aguda em indivíduos saudáveis, através de Ressonância Magnética Funcional (*fMRI*). Esta revisão foca-se na identificação dos seus correlatos neuroimagiológicos e avalia a concordância entre os mesmos, permitindo aprofundar a compreensão dos seus mecanismos de ação.

Objetivo: Avaliação dos correlatos neuroimagiológicos após administração de LSD via ressonância magnética funcional em voluntários saudáveis.

Métodos: Este estudo foi feito através de pesquisa na base de dados da PubMed, com objetivo de identificar apenas ensaios clínicos randomizados. Os termos de pesquisa aplicados foram ((LSD[Title/Abstract]) OR (lysergic acid diethylamide[Title/Abstract])) AND (fMRI[]), sem restrições temporais.

Resultados: Nesta revisão, foram analisados dez artigos que tiveram, no total, a participação de 244 voluntários. De um modo geral, os estudos representados nesta revisão evidenciaram superioridade do LSD (vs Placebo), no que respeita aos efeitos esperados em cada estudo.

Conclusão: Foram identificados diversos correlatos neuroimagiológicos em indivíduos saudáveis após administração de LSD, com concordância transversal de resultados entre estudos. No entanto, mais estudos serão necessários para conseguir uma compreensão mais abrangente dos seus efeitos moduladores a nível cerebral.

Palavras-chave: Psicadélicos, Dietilamida de Ácido Lisérgico, LSD, Ressonância Magnética Funcional, *fMRI*, Correlatos Neuro-Imagiológicos

INTRODUÇÃO:

A doença mental é um problema major na atualidade, ocupando um papel central na morbidade e mortalidade prematura a nível global. No topo da tabela destacam-se os distúrbios de ansiedade e depressão, que afetam aproximadamente 580 milhões de pessoas no mundo (OMS, 2019).

Apesar da ciência moderna permitir uma terapêutica individualizada e adequada para grande parte dessas situações de doença mental comum (particularmente inibidores seletivos de recaptação de serotonina – SSRIs), são várias as suas limitações nomeadamente a nível de tempo de latência de ação, efeitos adversos e num número não negligenciável de casos, refratariedade ao tratamento. Isto condiciona a existência de uma percentagem considerável de indivíduos com patologia em que a terapêutica disponível é ineficaz.

São várias as alternativas que têm vindo a ser estudadas no sentido de colmatar as lacunas terapêuticas. Uma das substâncias ensaiadas é a Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD) como auxiliar de psicoterapia no tratamento de diversas patologias psiquiátricas.

Vulgarmente conhecido como “ácido”, o LSD é uma substância semissintética incluída na categoria psicofarmacológica dos Psicadélicos Clássicos. Trata-se de um alucinogénio potente descoberto em 1943, que rapidamente se tornou alvo de grande estudo no âmbito da saúde mental, principalmente como auxiliar psicoterapêutico, durante as décadas de 1950 e 1960.

Atribuível à sua distribuição gratuita pela comunidade científica nesse período, foram milhares os indivíduos submetidos a ensaios com LSD. O primeiro modelo de entendimento passou pela noção de que a substância simulava sintomas psicóticos no consumidor. À medida que foi aprimorado o conhecimento da experiência subjetiva, descartou-se o pensamento inicial, e a categorização da substância evoluiu no sentido de hipotetizar tratar-se de algo muito mais complexo, capaz de modelar a própria essência da consciência humana, surgindo a nomenclatura ainda hoje aplicada de psicadélico.

Foram várias os trabalhos publicados ao longo desta transição conceptual sobre o seu mecanismo de ação e o seu potencial terapêutico tornou-se progressivamente mais concreto com o surgimento de resultados promissores no âmbito da depressão major, ansiedade no contexto de doença terminal e alcoolismo. Presumiu-se que pacientes submetidos ao seu consumo controlado, orientado e documentado atravessavam alguma forma de jornada mental (com relativa brevidade) após a qual sofriam transformação sobre a forma como lidavam com a própria patologia. Este fenómeno é atribuível ao mecanismo de ação da própria substância, que atua como agonista do recetor 5-HT_{2A} serotoninérgico (com maior expressão em regiões associativas do córtex cerebral), estabelecendo com o mesmo uma conexão de grande afinidade proporcional à potência dos efeitos.

Esta ligação induz no indivíduo um fenómeno designado por plasticidade neuronal, que se traduz por um incremento significativo na suscetibilidade às condições envolventes. Concomitantemente, verificou-se também que a substância provoca uma diminuição da natureza hierárquica do cérebro com aumento da entropia. A Hipótese-Modelo de Entropia Cerebral sob Psicadélicos, inicialmente exposta à comunidade científica por Carhart-Harris et al 2014, argumenta que psicadélicos clássicos têm a capacidade de induzir um aumento seletivo na entropia cerebral, suprimindo regiões cerebrais responsáveis pela manutenção de um estado de consciência secundário (com pensamento associativo, lógico, coeso e organizado), o que permite ao indivíduo transitar para um estado de consciência primário (hiper-associativo, com sequências de pensamento aleatório, sem seguimento lógico, por vezes contraditório).



Fig. 1. Esquerda: representação gráfica da molécula de Serotonina; Direita: representação gráfica da molécula de LSD. (salienta-se a sua semelhança molecular)

O seu uso recreativo, principalmente entre faixas etárias jovens, desencadeou uma revolução cultural durante a década de 60, o que precipitou a adoção de medidas legislativas de controlo. Foi decretado como substância controlada de classe I por *Controlled Substances Act* (CSA) em 1970, o que impediu o progresso da investigação até 2000, altura em que se iniciaram novos estudos com psicadélicos na Europa.

O desenvolvimento das neurociências e das diversas técnicas e métodos de análise da função cerebral renovou o interesse da investigação dos mecanismos de ação do LSD, nomeadamente através das técnicas de neuroimagem como a Ressonância Magnética Funcional (fMRI). Assim, abriram-se novas perspetivas para a compreensão dos mecanismos neuronais subjacentes a alterações transitórias do estado de consciência induzidas por LSD, tentando estabelecer possíveis correlações com experiências vivenciadas sob o seu efeito, desde alucinações audiovisuais, até alterações efetivas na personalidade e/ou comportamento individual.

Apesar dos trabalhos publicados na área serem ainda relativamente limitados, a ressonância magnética funcional (fMRI) permite avaliar, com elevado grau de sensibilidade, as alterações provocadas pelo LSD no cérebro humano. Esta baseia-se no pressuposto de que ativação neuronal e variações do fluxo sanguíneo cerebral em determinadas regiões cerebrais ativadas acontecem em síncrono.

São vários os tipos de conectividade cerebral mensuráveis por MRI: conectividade funcional (como é que diferentes regiões do cérebro se relacionam funcionalmente), conectividade efetiva (a influência que uma determinada região cerebral tem numa outra), conectividade estrutural (como é que diferentes regiões do cérebro se conectam estruturalmente). Nesta revisão serão abordadas as duas primeiras. A conectividade pode ainda ser avaliada “*within-network*” (medida de co-ativação de determinadas regiões de interesse (ROI) que integrem a mesma rede) ou “*between network*” (conectividade estabelecida entre todos os elementos (em voxels) de uma determinada rede com todos os elementos de outra como um todo).

Importante ainda referir que essa avaliação poderá ser feita em dois momentos: (1) durante um período em que haja estimulação neuronal por realização de uma ou várias tarefas específicas que exijam raciocínio prévio à realização da mesma ou (2) durante um período em que não haja realização de tarefa (*resting-state*). Consoante haja ou não realização de tarefa, diferentes redes neuronais são ativadas.

Embora seja do conhecimento científico geral que os psicadélicos se revelaram ocasionalmente como meio de auxílio em estados psicopatológicos que a medicina convencional não conseguiu corrigir, são ainda várias as vertentes que necessitam de criteriosa análise. Mecanismos de ação, eficácia, segurança e correlatos subjetivos são apenas algumas variáveis numa equação ainda aquém de ser resolvida. Este trabalho surge no sentido de agrupar os estudos mais recentes realizados com LSD, proporcionando uma correta e objetiva síntese do que acontece no cérebro humano (saudável) após a sua administração aguda.

OBJETIVO DO ESTUDO:

Realização de uma revisão sistemática da literatura sobre os correlatos neuro-imagiológicos em ressonância magnética funcional da ação do LSD em voluntários saudáveis

MÉTODOS:

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com o método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Estudos, participantes e intervenções:

- Critérios de Inclusão: adultos (≥ 18 anos), com ou sem patologia diagnosticada, com ou sem antecedentes patológicos individuais/familiares; ensaios clínicos randomizados, *open-label* ou *single-blind* ou *double-blind*, escritos em português ou inglês, cujos efeitos agudos do LSD fossem avaliados através de Ressonância Magnética Imagiológica funcional (fMRI).
- Critérios de Exclusão: estudos em animais, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise; séries de casos; relatos de casos (*case report*); comentários; cartas ao editor; estudos retrospectivos

Métodos de pesquisa:

Este estudo foi feito através de pesquisa na base de dados da PubMed.

Os termos de pesquisa aplicados foram (LSD[Title/Abstract]) OR (lysergic acid diethylamide[Title/Abstract]) AND (fMRI[]), sem restrições temporais. Após revisão manual de título e abstract dos artigos apresentados, 10 artigos foram selecionados. Este processo é descrito no fluxograma PRISMA (Figura 2).

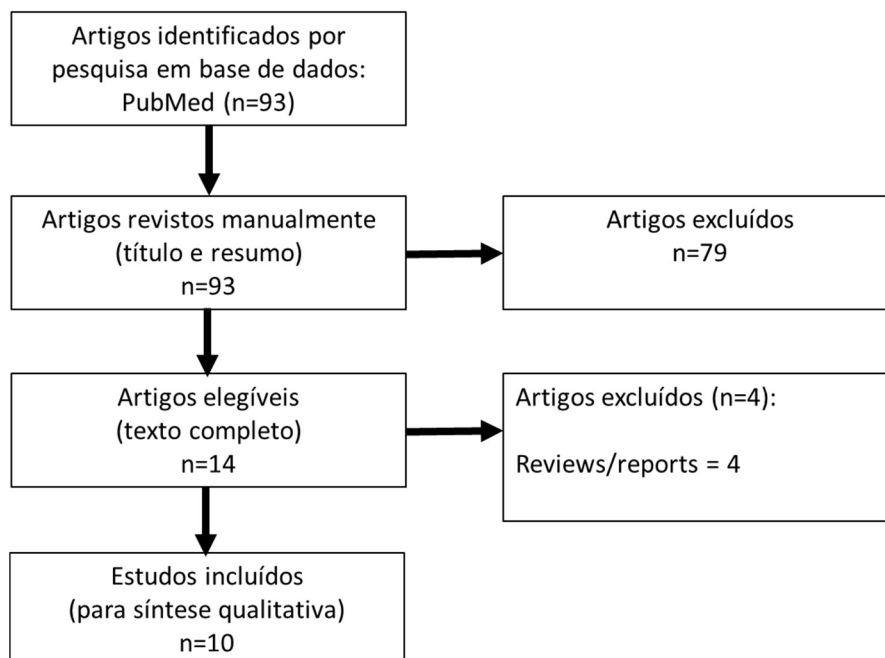


Fig. 2. Esquema PRISMA de escolha e exclusão de artigos

RESULTADOS:

Com base nas palavras-chave suprarreferidas, procuradas na base de dados PubMed, surgiram 93 trabalhos. Foi realizada uma seleção com base no título e resumo dos mesmos, a partir da qual se excluíram 79 trabalhos publicados. Desses, foram selecionados 14 artigos elegíveis, sendo que 4 foram excluídos devido ao seu reduzido valor estatístico. Restaram 10 artigos, que foram incluídos nesta revisão.

Na tabela abaixo estão sumariadas as características dos artigos incluídos. Os ensaios envolveram, em conjunto, um total de 244 participantes.

Foi transversal a todos os artigos analisados a superioridade do LSD (vs. Placebo), no que respeita aos efeitos esperados em cada estudo.

Artigo (ano)	Arquitetura do Estudo	Nº Participantes	Dosagem aplicada (via administração)	Parâmetro Cerebral Avaliado (método)	Correlatos Verificados	Correlação Subjetiva Efetuada
(F. Müller et al., 2017)	Dupla ocultação Randomizado Controlado-placebo Cruzado	N=20	100 microgramas (oral)	Conectividade funcional Tálamo-Cortical (fMRI)	Aumento significativo da conectividade funcional nas vias: <ul style="list-style-type: none"> Tálamo-Córtex Visual Tálamo-Córtex Auditivo 	Aumento de conectividade funcional correlacionada com alucinações audiovisuais
(Preller, Burt, et al., 2018)	Dupla ocultação Randomizado Cruzado	N=24	100 microgramas (oral)	Conectividade Funcional global ("resting-brain") (fMRI)	Hiperconectividade "between-network" mais pronunciada em regiões sensoriais e somato-motoras Hipoconectividade "within-network" mais pronunciada e nível talâmico e córtex associativo	Hiperconectividade correlacionada com experiência subjetiva
(Felix Müller et al., 2018)	Dupla ocultação Randomizado Controlado-placebo Cruzado	N=20	100 microgramas (oral)	Conectividade Funcional global ("resting-brain") (fMRI)	Diminuição significativa da conectividade funcional "within-network" Aumento significativo da conectividade funcional "between-networks" global	Não se verificou correlação dos parâmetros observados com experiência subjetiva
(Bershad et al., 2020)	Dupla ocultação Randomizado Controlado-placebo Cruzado	N=20	13 microgramas	Conectividade funcional amigdalocortical ("resting-brain") (fMRI)	Aumento da conectividade entre amígdala e: <ul style="list-style-type: none"> giro angular direito giro frontal médio direito cerebelo Diminuição da conectividade entre amígdala e: <ul style="list-style-type: none"> giro pos-central (esquerdo e direito) giro temporal superior 	Aumento da conectividade amígdala-giro frontal médio positivamente correlacionada com melhoria de humor
(Lebedev et al., 2016)	Randomizado Controlado-placebo	N=19	75 microgramas (IV)	Entropia Cerebral ("resting-brain") (fMRI)	Aumento pronunciado da Entropia Cerebral em níveis hierárquicos: <ul style="list-style-type: none"> Baixos (sensoriais) Altos (processamento) 	Aumento subjetivo no traço de personalidade "abertura à experiência" ao follow-up: <ul style="list-style-type: none"> 2 semanas NEO-PI-R
(Schmidt et al., 2018)	Dupla ocultação Randomizado Controlado-placebo Cruzado	N=18	100 microgramas (oral)	Resposta neuronal global	Diminuição de resposta neuronal inibitória na comunicação entre Hipocampo e Cortex Pre-frontal	Alterações de resposta neuronal correlacionadas com ativação do recetor 5-HT-2 ^a Alterações correlacionáveis com distorções visuais
(Preller et al., 2019)	Dupla ocultação Randomizado Controlado-placebo Cruzado	N=25	Não mencionado	Conectividade efetiva circuito Cortico-Estriado-Tálamo-Cortical (CSTC) ("resting-brain") (fMRI)	Aumento da conectividade efetiva do tálamo para córtex cingulado posterior (5HT2A-dependente) Diminuição da conectividade efetiva do estriado ventral para tálamo (5-HT2A não dependente)	Não se verificou correlação dos parâmetros observados com experiência subjetiva

Artigo (ano)	Arquitetura do Estudo	Nº Participantes	Dosagem aplicada (via administração)	Parâmetro Cerebral Avaliado (método)	Resultados Diretos	Correlação Efetuada
(Mueller et al., 2017)	Dupla ocultação Randomizado Controlo-placebo Cruzado	N=20	100 microgramas (oral)	Substrato Neuronal envolvido em processamento emocional (fMRI)	Redução da reatividade perante apresentação de estímulos ameaçadores, sobretudo em: <ul style="list-style-type: none"> • Amígdala esquerda • Cortex prefrontal medial direito 	Diminuição de resposta amigdalina correlacionada com efeitos subjetivos induzidos por LSD
(Preller, Schilbach, et al., 2018)	Dupla ocultação Randomizado Controlo-placebo Cruzado	N=24	100 microgramas (oral)	Atividade em regiões cerebrais (responsáveis por Auto-processamento e Socialização) durante realização de tarefa social (fMRI)	Redução da atividade nas áreas estudadas Foco de atenção durante tarefa reduzido	Diminuição da atividade correlacionada com efeitos subjetivos Correlação com ativação recetor 5HT2A
(Duerler et al., 2020)	Dupla ocultação Randomizado Controlo-placebo Cruzado	N=24	100 microgramas (oral)	Variações atividade cerebral durante processamento de feedback social (fMRI)	Aumento atividade Cortex prefrontal	Variações correlacionadas com ativação recetor 5HT2A Aumento de atividade correlacionado com incremento na adaptação social, se feedback contiver opiniões semelhantes às do próprio

Increased thalamic resting-state connectivity as a core driver of LSD-induced hallucinations

(2017)

(F. Müller et al., 2017) realizaram um ensaio clínico randomizado, de dupla-ocultação, controlo-placebo, cruzado que visou investigar efeitos agudos do LSD na conectividade Tálamo-Cortical.

Cada um dos 20 participantes (adultos saudáveis) foi submetido a 2 sessões (LSD/placebo) de fMRI em “*resting-state*”. As sessões (programadas para a janela de pico de ação da substância) extraíram imagens capazes de avaliar variações na conectividade funcional Tálamo-Cortical.

Os resultados demonstraram:

- incrementos generalizados na conectividade funcional a nível cerebral, com aumento particularmente significativo da conectividade funcional entre Tálamo e Córtex Visual e entre Tálamo e Córtex auditivo ($P < 0.05$)
- O aumento da conectividade funcional “*between-network*” nas regiões corticais Auditiva e Visual foi positivamente correlacionados com os efeitos alucinatórios áudio-visuais induzidos pela substância ($p < 0.05$)

Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT2A receptor

(2018)

(Preller, Schilbach, et al., 2018) levaram a cabo um ensaio clínico randomizado, dupla-ocultação, contrabalançado, cruzado que teve como objetivo investigar o papel específico do recetor 5-HT2A nos efeitos neurobiológicos do LSD.

Foram administradas 100 microgramas da substância a 24 adultos saudáveis. Durante a janela de pico de ação, a conectividade global foi avaliada via “*resting-state*” fMRI.

Concluiu-se que o LSD teve influência no aumento significativo da conectividade global “*between-network*”, reduzindo a conectividade associativa em regiões Corticais (redes associativas) e aumentando a conectividade entre córtex sensorio-motor (global) e tálamo ($p < 0.05$).

Altered network hub connectivity after acute LSD administration

(2018)

(Felix Müller et al., 2018) conduziram um ensaio clínico randomizado, dupla-ocultação, controlo-placebo, cruzado numa amostra independente que visou replicar resultados previamente obtidos em estudos que procuraram identificar variações significativas na conectividade funcional em vias de comunicação específicas de *resting-brain*, após administração aguda de LSD.

Cada um dos 20 participantes (adultos saudáveis) foi submetido a 2 sessões (LSD, 100microgramas/placebo) de *resting-state* fMRI. As sessões (programadas para a janela de pico de ação da substância) permitiram extração neuroimagiológica de dados capazes de avaliar alterações na conectividade funcional entre e dentro de determinadas estruturas corticais e subcorticais.

Concluiu-se que o LSD provocou diminuição significativa da conectividade funcional *within-network* visual, sensorio-motora, auditiva e *Default Mode Network* (DMN) ($p < 0.05$), concomitante com aumento significativo de conectividade funcional *between-network* ($p < 0.05$) que envolvem estruturas corticais (nomeadamente precuneo e córtex cingulado anterior) e subcorticais (nomeadamente tálamo e estriado). Houve, portanto, replicação de achados prévios.

Preliminary report on the effects of a low dose of LSD on resting state amygdalar functional connectivity
(2020)

(Bershad et al., 2020) realizaram um ensaio clínico com dupla-ocultação, randomizado, controlo-placebo, cruzado cujo objetivo foi avaliar quais os efeitos que o uso de microdoses de LSD teria no cérebro humano.

Para isso, foram administradas 13 microgramas da substância em 20 adultos saudáveis, os quais foram submetidos a 2 sessões de *resting-state fMRI*. Durante cada sessão os participantes responderam a questionários standardizados para caracterização dos efeitos subjetivos e foram recolhidos dados neuro-imagiológicos na janela de pico de efeito.

Concluiu-se que a dose estipulada de LSD induziu variações na conectividade entre a amígdala e outras estruturas cerebrais, particularmente: Aumento da conectividade entre amígdala e giro angular direito, giro frontal médio direito e cerebelo; Diminuição da conectividade entre amígdala e giro pós-central (esquerdo e direito) e giro temporal superior ($p < 0.05$ para todos os mencionados). Foi também possível extrapolar uma correlação positiva entre melhorias subjetivas de humor e incremento na conectividade entre amígdala e giro frontal médio ($p < 0.03$).

LSD-Induced Entropic Brain Activity Predicts Subsequent Personality Change
(2016)

(Lebedev et al., 2016) levaram a cabo um ensaio clínico randomizado, ordem-equilibrado, controlo-placebo que visou investigar preditores biológicos que estariam na base de mudanças de personalidade estabelecidas após administração aguda de LSD.

Cada um dos 19 participantes (adultos saudáveis) foi submetido a 2 sessões (LSD/placebo) de fMRI em modo *resting state*. As sessões (programadas para a janela de pico de ação da substância) extraíram imagens capazes de caracterizar variações na entropia cerebral (registo do valor de aleatoriedade no sistema-cérebro). Os participantes responderam ao questionário (NEO-PI-R) durante colheita imagiológica e no *follow-up* (2 semanas após).

Concluiu-se que LSD exerceu efeito pronunciado sobre entropia cerebral ($T=4.34$, $P < 0.001$), verificando-se o seu aumento significativo em redes sensoriais (nível hierárquico baixo) e de processamento (nível hierárquico alto). Estas variações foram correlacionadas com alterações duradouras na personalidade, particularmente no traço “abertura à experiência” (avaliada pelo NEO-PI-R) ($T=1.95$, $P=0.03$, Cohen’s $d=0.16$).

Acute LSD effects on response inhibition neural networks
(2018)

(Schmidt et al., 2018) conduziram um ensaio clínico randomizado, dupla-ocultação, controlo-placebo, cruzado que visou investigar os efeitos da ativação do recetor 5-HT-2A em neurónios de resposta inibitória, e eventual correlação com alucinações visuais.

Foram administradas 100 microgramas de LSD a uma população de 18 adultos saudáveis. No pico de ação, a resposta neuronal global foi avaliada via fMRI e a natureza e magnitude dos efeitos visuais foram caracterizadas via questionário (5D-ASC).

Concluiu-se que administração aguda de LSD provocou uma diminuição de resposta neuronal inibitória na comunicação entre o Hipocampo e o Cortex Prefrontal, correlacionada positivamente com ativação do recetor 5-HT2A. Os

resultados permitiram também estabelecer associação entre essas alterações da dinâmica cerebral e efeitos visuais subjetivos relatados ($p < 0.05$).

Effective connectivity changes in LSD-induced altered states of consciousness in humans

(2019)

(Preller et al., 2019) conduziram um ensaio clínico randomizado, dupla-ocultação, Controlo-placebo, cruzado cujo objetivo foi testar a hipótese de que os efeitos psicadélicos do LSD surgem por desintegração de informação de processamento dentro do circuito cortico-estriado-talamo-cortical. Dessa forma, foram caracterizadas alterações na conectividade efetiva entre regiões desse circuito em *resting-state fMRI*, após administração aguda de LSD.

Cada um dos 25 participantes (adultos saudáveis) foi submetido a 2 sessões (LSD, dose não referida/placebo) programadas para a janela de pico de ação da substância. Durante cada sessão, foram extraídos dados neuro-imagiológicos que permitiram avaliar variações na conectividade entre Tálamo, Estriado Ventral, Córtex Cingulado Posterior e córtex Temporal.

O trabalho permitiu confirmar a teoria inicial, concluindo-se que o LSD provoca alterações significativas na conectividade do circuito CSTC, particularmente:

- aumento da conectividade efetiva do tálamo para córtex cingulado posterior (5HT2A-dependente) ($p < 0.05$)
- Diminuição da conectividade efetiva do estriado ventral para tálamo (5-HT2A não dependente) ($p < 0.05$)

Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects

(2017)

(Mueller et al., 2017) realizaram um ensaio clínico randomizado, dupla-ocultação, Controlo-placebo, cruzado que visou investigar efeitos agudos do LSD no substrato neuronal envolvido no processamento emocional.

Cada um dos 20 participantes (adultos saudáveis) foi submetido a 2 sessões (LSD/placebo) de fMRI, durante as quais foram apresentadas rostos ameaçadores. As sessões (programadas para a janela de pico de ação da substância) permitiram extração neuro-imagiológica de dados capazes de avaliar regiões corticais ativadas perante estímulo.

Concluiu-se que a LSD reduziu significativamente atividade na amígdala esquerda e córtex pré-frontal medial direito comparativamente ao placebo aquando da estimulação ($P < 0.05$). Verificou-se também que existiu uma correlação negativa entre a diminuição de resposta amigdalar induzida por LSD e os efeitos subjetivos por si provocados ($P < 0.05$).

Role of the 5-HT2A Receptor in Self- and Other-Initiated Social Interaction in Lysergic Acid Diethylamide-Induced States: A Pharmacological fMRI Study

(2018)

(Preller, Schilbach, et al., 2018) realizaram um ensaio clínico randomizado, dupla-ocultação, contrabalançado, cruzado, cujo propósito foi investigar os correlatos fármaco-neurológicos na interação social após administração aguda de 100 microgramas de LSD.

Cada um dos 24 participantes (adultos saudáveis) participaram numa tarefa interativa sob efeito da substância, durante a qual foi avaliada atividade em regiões cerebrais responsáveis por Auto-processamento e Socialização via fMRI.

Concluiu-se que LSD condicionou uma diminuição de atividade em regiões responsáveis por auto-processamento e pelo processo de cognição social, tendo essa sido positivamente correlacionada com os seus efeitos subjetivos. Os resultados demonstraram também que LSD provocou diminuição da capacidade de concentração perante a tarefa ($p < 0.05$ para todos).

LSD-induced increases in social adaptation to opinions similar to one's own are associated with stimulation of serotonin receptors
(2020)

(Duerler et al., 2020) conduziram um ensaio clínico randomizado, dupla-ocultação, contrabalançado, cruzado cujo propósito foi investigar o papel do recetor 5HT-2A no processamento de interação social.

Após administração aguda de 100 microgramas de LSD a 24 participantes (adultos saudáveis), foram realizadas 3 sessões temporalmente espaçadas, onde variações de atividade cerebral durante processamento de feedback social foram avaliadas via fMRI.

Verificou-se aumento de atividade no Cortex prefrontal, positivamente relacionado com ativação do recetor 5-HT_{2A}. Ficou também estabelecido que esse aumento de atividade induziu incremento na adaptação social, apenas se feedback contiver opiniões semelhantes às do próprio ($p < 0.05$).

DISCUSSÃO

A presente revisão investigou os estudos sobre os efeitos da administração aguda de doses pequenas (13 microgramas) a moderadas (100 microgramas) de LSD no cérebro de indivíduos saudáveis.

CORRELATOS NEURO-IMAGIOLÓGICOS

Os resultados demonstraram concordância em várias vertentes. O pressuposto inicialmente hipotetizado por Carhart-Harris e revisto pelo mesmo em 2018 (Carhart-Harris, 2018) de que os psicadélicos causam uma entropia significativa em centros responsáveis pela manutenção do estado de consciência secundário verificou-se (Lebedev et al., 2016).

Em concordância com estes achados, observou-se uma diminuição generalizada da conectividade funcional intra-rede no modo de repouso (resting-state), verificando-se uma hipoconectividade (within-network) maior em regiões subcorticais (tálamo e estriado) e regiões corticais responsáveis por processamento associativo (nomeadamente porções da DMN, Córtex visual, Córtex Sensorio-Motor, Cortex auditivo) (F. Müller et al., 2017; Preller, Burt, et al., 2018).

Concomitantemente verificou-se a existência de um incremento significativo da conectividade funcional between-networks (resting-state), com particular relevância para a conectividade Tálamo-cortical (F. Müller et al., 2017), Estriato-talâmica e Estriato-cortical (Felix Müller et al., 2018). Observou-se também que o LSD induziu uma hiperconectividade cortico-cortical, entre RSNs e “hubs” corticais (Felix Müller et al., 2018) e entre redes sensoriais e somato-motoras (Preller, Burt, et al., 2018). Os resultados permitem ainda inferir que doses moderadas de LSD não só influenciam a conectividade funcional de redes neuronais, como induzem uma desorganização hierárquica aumentando a entropia da dinâmica cerebral (Lebedev et al., 2016). Determinou-se também que o LSD promove uma desintegração de informação ao nível do circuito cortico-estriato-talamo-cortical, reorganizando a conectividade efetiva de vias envolvidas no processamento de informação sensorial e sensorio-motora (Preller et al., 2019).

EXPERIÊNCIA SUBJETIVA

Simultaneamente transversal, foi a conclusão do papel crucial que o recetor 5-HT-2A desempenha, não só no desenvolvimento da experiência subjetiva individual (isolada), como também no comportamento social do indivíduo. Ao estimular regiões específicas do cérebro que expressem em maior concentração esse recetor, verificou-se que o LSD viabiliza uma melhoria na interação social. Observou-se que a substância estimula positivamente áreas vitais de auto-processamento, desencadeando experiências subjetivas relatadas como “*ego-dissolution*”, “*oneness*” (a nível individual) e aumentando a suscetibilidade do sujeito a *feedback* exterior (Duerler et al., 2020).

Apesar de regiões cerebrais hierarquicamente inferiores apresentarem um típico padrão de hipo-conectividade, a amígdala surge como exceção, destacando-se um incremento significativo na sua conectividade com diversas estruturas cerebrais tanto para doses moderadas de LSD (Preller, Burt, et al., 2018), como para doses baixas (Bershad et al., 2020). De salientar a sua hiperconectividade com girus frontal médio, uma vez que se veio a correlacionar positivamente com melhorias de humor sob efeito e com o cerebelo, já que esta conexão está frequentemente enfraquecida em doentes que sofrem de Depressão. Torna-se seguro concluir que, ao modular a resposta amigdalina, o LSD muda, subseqüentemente, a ativação de

regiões do cérebro responsáveis pelo processamento e resposta emocional (Mueller et al., 2017).

POTENCIAL TERAPÊUTICO

Considerando a concordância transversal dos resultados, torna-se possível hipotetizar acerca do papel que o LSD poderia ter na medicina atual, principalmente no tratamento de doenças de humor e ansiedade. Ao promover alterações de conectividade cerebral, com disrupção de circuitos neuronais e reorganização de processamento, pode-se extrapolar acerca da influência que a substância teria na fisiopatologia da doença mental.

São vários os correlatos neurológicos já identificados em doenças mentais com elevada prevalência na sociedade atual. Sabe-se que hiperreatividade da amígdala, disfunções do circuito CSTC, hipo-conectividade *between-networks* são apenas alguns dos que se verificam em patologias como depressão, ansiedade, PTSD, doença bipolar e até esquizofrenia. Verificar que o LSD, mesmo em doses reduzidas, tem a capacidade de modular o substrato neuronal que mais influência tem no desenvolvimento dessas patologias, de uma forma tal que consegue provocar alterações relativamente duradouras em comportamentos e traços de personalidade torna, senão lógico, considerar o seu potencial terapêutico, principalmente em situações de ineficácia ou refratariedade a terapêuticas disponíveis.

Surge, neste sentido, a necessidade crucial de referir que, apesar do quão apelativo possa ser a noção de cura / tratamento de patologia psiquiátrica recorrendo a psicadélicos clássicos, esta não poderá ser tomada de forma imprudente. Ao submeter o indivíduo a um estado incremental de plasticidade neuronal, com maior suscetibilidade às condições do meio envolvente, haverá condução do pensamento até uma bifurcação de caminho mental - estado mental fundamental (*pivotal mental state*). A partir daí, consoante o contexto socio-psicológico (*set and setting*) poderá haver movimento no sentido positivo (com melhoria da corrente de pensamento/comportamento patológico), mas existe também risco (embora mínimo, com raras referências na literatura) de prejuízo, com reforço de padrões negativos. Esta noção reforça a necessidade de aprimorar o conhecimento no que toca ao modelo de tratamento com psicadélicos.

CONCLUSÃO

Com este estudo foram vários os correlatos neuro-imagiológicos identificados durante a fase aguda pós consumo de doses baixas a moderadas de LSD em indivíduos saudáveis. Apesar do nível de progresso já existente no estudo dos efeitos agudos do LSD a nível cerebral via técnicas neuro-imagiológicas, existem ainda algumas limitações na análise de resultados nomeadamente: serem frequentemente estudados parâmetros heterogêneos, o que dificulta a sua comparação final; cada estudo engloba populações com dimensões relativamente reduzidas; a amostra populacional é livre de patologia e história familiar.

A título conclusivo, é pertinente reforçar a concordância dos resultados a nível de performance neuronal, após administração de LSD. Mais estudos terão de ser realizados no sentido de aprovação como método terapêutico, incluindo nos mesmos indivíduos com patologia. Perceber, no entanto, os correlatos neuro-imagiológicos dos efeitos do LSD, abre portas para melhor compreender objetivamente os mecanismos por detrás da experiência subjetiva, bem como os preditores que desencadeiam alterações comportamentais significativas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bershad, A. K., Preller, K. H., Lee, R., Keedy, S., Wren-Jarvis, J., Bremmer, M. P., & de Wit, H. (2020). Preliminary Report on the Effects of a Low Dose of LSD on Resting-State Amygdala Functional Connectivity. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *5*(4), 461–467. <https://doi.org/10.1016/J.BPSC.2019.12.007>
- Carhart-Harris, R. L. (2018). The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology*, *142*, 167–178. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.010>
- Duerler, P., Schilbach, L., Stämpfli, P., Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2020). LSD-induced increases in social adaptation to opinions similar to one's own are associated with stimulation of serotonin receptors. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68899-y>
- Lebedev, A. V., Kaelen, M., Lövdén, M., Nilsson, J., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2016). LSD-induced entropic brain activity predicts subsequent personality change. *Human Brain Mapping*, *37*(9), 3203–3213. <https://doi.org/10.1002/hbm.23234>
- Mueller, F., Lenz, C., Dolder, P. C., Harder, S., Schmid, Y., Lang, U. E., Liechti, M. E., & Borgwardt, S. (2017). Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Translational Psychiatry*, *7*(4), 3–7. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.54>
- Müller, F., Lenz, C., Dolder, P., Lang, U., Schmidt, A., Liechti, M., & Borgwardt, S. (2017). Increased thalamic resting-state connectivity as a core driver of LSD-induced hallucinations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *136*(6), 648–657. <https://doi.org/10.1111/acps.12818>
- Müller, Felix, Dolder, P. C., Schmidt, A., Liechti, M. E., & Borgwardt, S. (2018). Altered network hub connectivity after acute LSD administration. *NeuroImage: Clinical*, *18*(March), 694–701. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.005>
- Preller, K. H., Burt, J. B., Ji, J. L., Schleifer, C. H., Adkinson, B. D., Stämpfli, P., Seifritz, E., Repovs, G., Krystal, J. H., Murray, J. D., Vollenweider, F. X., & Anticevic, A. (2018). Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT_{2A} receptor. *eLife*, *7*, 1–31. <https://doi.org/10.7554/eLife.35082>
- Preller, K. H., Razi, A., Zeidman, P., Stämpfli, P., Friston, K. J., & Vollenweider, F. X. (2019). Effective connectivity changes in LSD-induced altered states of consciousness in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *116*(7), 2743–2748. <https://doi.org/10.1073/pnas.1815129116>
- Preller, K. H., Schilbach, L., Pokorny, T., Flemming, J., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2018). Role of the 5-HT_{2A} receptor in self- and other-initiated social interaction in lysergic acid diethylamide-induced states: A pharmacological fMRI study. *Journal of Neuroscience*, *38*(14), 3603–3611. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1939-17.2018>
- Schmidt, A., Müller, F., Lenz, C., Dolder, P. C., Schmid, Y., Zanchi, D., Lang, U. E., Liechti, M. E., & Borgwardt, S. (2018). Acute LSD effects on response inhibition neural networks. *Psychological Medicine*, *48*(9), 1464–1473. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002914>