

## Psicodélicos no tratamento da dor

Pedro Santana Sales Lauria<sup>1</sup> e Cristiane Flora Villarreal<sup>2</sup>

O uso de psicodélicos possui raízes históricas profundas, sendo um importante aspecto cultural de sociedades antigas ao redor do mundo que permanece relevante na atualidade. Os psicodélicos estão intimamente relacionados com a religiosidade e a busca por experiências místicas de encontro com o divino, conexão com a natureza e autoconhecimento. O uso ritualístico de substâncias capazes de alterar o estado de consciência é parte integral de religiões tão antigas quanto o xamanismo, mas também de movimentos espiritualistas mais recentes [1]. O termo “psicodélico” foi proposto pelo psiquiatra Humphry Osmond em 1957, cunhada pela junção do inglês psyche (psique, mente) e do grego dêlos (manifestar, revelar), em referência aos efeitos estimulantes dessas substâncias sobre a mente humana [2]. As décadas de 1960 e 1970 foram marcadas pelo interesse crescente nas substâncias psicodélicas, alavancado pelo movimento hippie nos Estados Unidos. A psicodelia influenciou a música, a moda e outras formas de arte da época, alicerçando a construção de uma nova identidade estética inspirada em cores vibrantes e formas geométricas [3].

Os psicodélicos têm sido objetos de pesquisa científica desde o final do século XIX. Os primeiros estudos com psicodélicos investigaram as alterações fisiológicas induzidas por essas substâncias e que resultam na distorção da percepção da realidade experienciada pelos usuários. Alterações visuais são os efeitos mais característicos e amplamente estudados de drogas psicodélicas, podendo ser experienciadas de olhos abertos ou fechados. Tais alterações incluem mudanças na percepção das cores e visualização de imagens mentais vívidas e complexas que se assemelham à experiência dos sonhos. Sob a perspectiva da neurociência, as visões psicodélicas são o resultado da modulação farmacológica de diversos sítios, incluindo o córtex visual e regiões subcorticais do encéfalo, além de um efeito periférico sobre a retina. Psicodélicos também podem afetar o processamento auditivo, a percepção do tempo e das sensações corporais, tais como sensação de desconexão do corpo, alteração da orientação do corpo no espaço, dormência e alterações na percepção de temperatura [4-8].

Ao longo do último século, os psicodélicos ganharam espaço em contextos para além da religiosidade e uso recreativo. Diversos estudos científicos têm evidenciado que essas substâncias podem ser úteis como ferramentas farmacológicas e como agentes terapêuticos. Psicodélicos podem ser utilizados no estudo da função e conectividade do cérebro, contribuindo para a compreensão de condições psiquiátricas [9]. A pesquisa com LSD, por exemplo, foi fundamental para a compreensão dos papéis neurofisiológicos da serotonina. As aplicações terapêuticas dos psicodélicos foram extensivamente estudadas nas décadas de 1950 e 1960, resultando na publicação de mais de mil artigos científicos que, em conjunto, avaliaram possíveis efeitos benéficos dessas substâncias em mais de quarenta mil voluntários humanos. Tais estudos indicam que os psicodélicos podem

trazer benefício terapêutico em casos de ansiedade, depressão, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do estresse pós-traumático e dependência de álcool e nicotina, além de promover efeitos imunomoduladores e analgésicos [10].

Conforme descrito em artigos de revisão recentes [11-14], diversas substâncias psicodélicas têm sido testadas em modelos animais de dor aguda e crônica, bem como em pacientes com uma ampla gama de condições dolorosas cujo tratamento é desafiador. O primeiro relato do potencial analgésico de psicodélicos foi publicado por Kast e Collins em 1964. Os pesquisadores avaliaram o efeito do LSD em cinquenta pacientes com dor crônica de diferentes origens, como câncer, herpes zoster, queimaduras, etc. O estudo demonstrou que o efeito analgésico do LSD foi superior e mais duradouro do que os efeitos de analgésicos opioides, abrindo as portas para um novo campo de investigações. Entretanto, já naquela época, os autores reconheceram aquela que talvez seja a maior limitação de estudos clínicos com psicodélicos na dor: a impossibilidade de cegamento dos participantes dos estudos, que experienciam os efeitos psicodélicos estando mais susceptíveis à analgesia placebo [15].

Diversos estudos se seguiram à investigação pioneira dos efeitos analgésicos do LSD. Atualmente, o LSD e a psilocibina são os dois psicodélicos mais investigados em estudos clínicos de analgesia [13]. As condições clínicas em que o efeito analgésico dos psicodélicos foi investigado incluem cefaleia em salvas, dores de cabeça crônicas, fibromialgia, dor associada ao câncer terminal e dor do membro fantasma. Além disso, indivíduos que fazem automedicação com psicodélicos afirmam experienciar mudanças drásticas e a longo prazo em suas dores físicas e emocionais, além de reduzidos sintomas de ansiedade e depressão [16, 17]. Entre os psicodélicos, acredita-se que os chamados "psicodélicos clássicos", tais como LSD, psilocibina e ayahuasca, são mais promissores no desenvolvimento de fármacos analgésicos devido à sua ação sobre receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>.

Receptores 5-HT<sub>2A</sub> possuem um papel dual na modulação da dor. Na periferia, a ativação desses receptores promove a ativação de neurônios nociceptivos, favorecendo a transmissão do estímulo doloroso em condições agudas e crônicas. Por outro lado, a ativação do receptor 5-HT<sub>2A</sub> promove efeitos no sistema nervoso central que reduzem a sensibilização dolorosa na dor crônica [18]. A modulação de receptores 5-HT<sub>2A</sub> em nível central, ou ainda a ativação aguda seguida por internalização dos receptores periféricos, são os prováveis mecanismos de ação analgésica dos psicodélicos. O efeito sobre outros subtipos de receptores serotoninérgicos não é descartado, embora permaneça pouco explorado. Outra hipótese possível para explicar o efeito analgésico dos psicodélicos é que a ação excitatória sobre neurônios resulta em alterações na sinalização cortical, remodelando a rede de conexões neuronais de modo a suprimir a dor [14, 19].

A despeito das fortes evidências científicas que atestam os benefícios terapêuticos dos psicodélicos, o uso dessas substâncias na pesquisa foi limitado a partir de 1970 como consequência das políticas antidrogas dos Estados Unidos, que também influenciaram o resto do mundo [20]. Nas últimas décadas, o

interesse científico nos psicodélicos vem crescendo novamente, fenômeno ao qual muitos autores se referem como a “renascença psicodélica” [21]. Novos estudos têm aplicado métodos e estratégias inovadoras para corroborar e ampliar o conhecimento acerca da ação analgésica dos psicodélicos. No futuro, é possível que muitos pacientes que sofrem com condições dolorosas diversas poderão se beneficiar das propriedades analgésicas dos psicodélicos de forma segura e sem estigmas. É importante ressaltar, no entanto, que essa é uma estratégia terapêutica que ainda requer mais estudos de comprovação de eficácia e segurança, e que o uso de qualquer substância deve ser feito sempre com a prescrição e devida orientação médica.

#### Referências:

- [1] Mosurinjohn S, Roseman L, Girn M. Psychedelic-induced mystical experiences: An interdisciplinary discussion and critique. *Front Psychiatry*. 2023;14:1077311. Published 2023 Apr 5. doi:10.3389/fpsy.2023.1077311
- [2] Osmond H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann N Y Acad Sci*. 1957;66(3):418-434. doi:10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x
- [3] Grunenberg, C, Harris, J. Summer of love: psychedelic art, social crisis and counterculture in the 1960s. Liverpool University Press; 2005.
- [4] Kraehenmann R, Pokorny D, Vollenweider L, et al. Dreamlike effects of LSD on waking imagery in humans depend on serotonin 2A receptor activation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(13):2031-2046. doi:10.1007/s00213-017-4610-0
- [5] Aday JS, Wood JR, Bloesch EK, Davoli CC. Psychedelic drugs and perception: a narrative review of the first era of research. *Rev Neurosci*. 2021;32(5):559-571. Published 2021 Feb 8. doi:10.1515/revneuro-2020-0094
- [6] Dykstra LA, Appel JB. Lysergic acid diethylamide and stimulus generalization: rate-dependent effects. *Science*. 1972;177(4050):720-722. doi:10.1126/science.177.4050.720
- [7] Linton HB, Langs RJ. Subjective reactions to lysergic acid diethylamide (LSD-25): measured by a questionnaire. *Arch Gen Psychiatry*. 1962;6(5):352-368. doi:10.1001/archpsyc.1962.01710230020003
- [8] Guttman E. Artificial Psychoses Produced by Mescaline. *Journal of Mental Science*. 1936;82(338):203-221. doi:10.1192/bjp.82.338.203
- [9] Nichols DE. Psychedelics [published correction appears in *Pharmacol Rev*. 2016 Apr;68(2):356]. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):264-355. doi:10.1124/pr.115.011478
- [10] Grinspoon, L, Bakalar, JB. Psychedelic drugs reconsidered. 3 ed. The Lindesmith Center; 1997
- [11] Castellanos JP, Woolley C, Bruno KA, Zeidan F, Halberstadt A, Furnish T. Chronic pain and psychedelics: a review and proposed mechanism of

- action. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;45(7):486-494. doi:10.1136/rapm-2020-101273
- [12] Hedau VN, Anjankar AP. Psychedelics: Their Limited Understanding and Future in the Treatment of Chronic Pain. *Cureus.* 2022;14(8):e28413. Published 2022 Aug 25. doi:10.7759/cureus.28413
- [13] Kooijman NI, Willegers T, Reuser A, et al. Are psychedelics the answer to chronic pain: A review of current literature. *Pain Pract.* 2023;23(4):447-458. doi:10.1111/papr.13203
- [14] Zia FZ, Baumann MH, Belouin SJ, et al. Are psychedelic medicines the reset for chronic pain? Preliminary findings and research needs. *Neuropharmacology.* 2023;233:109528. doi:10.1016/j.neuropharm.2023.109528
- [15] Kast EC, Collins VJ. Study of lysergic acid diethylamide as an analgesic agent. *Anesth Analg.* 1964;43:285-291.
- [16] Bornemann J, Close JB, Spriggs MJ, Carhart-Harris R, Roseman L. Self-Medication for Chronic Pain Using Classic Psychedelics: A Qualitative Investigation to Inform Future Research. *Front Psychiatry.* 2021;12:735427. Published 2021 Nov 12. doi:10.3389/fpsy.2021.735427
- [17] Raison CL, Jain R, Penn AD, Cole SP, Jain S. Effects of Naturalistic Psychedelic Use on Depression, Anxiety, and Well-Being: Associations With Patterns of Use, Reported Harms, and Transformative Mental States. *Front Psychiatry.* 2022;13:831092. Published 2022 Mar 15. doi:10.3389/fpsy.2022.831092
- [18] Courteix, C., Dupuis, A., Martin, PY., Sion, B. (2018). 5-HT<sub>2A</sub> Receptors and Pain. In: Guiard, B., Di Giovanni, G. (eds) 5-HT<sub>2A</sub> Receptors in the Central Nervous System. *The Receptors*, vol 32. Humana Press, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-70474-6\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-319-70474-6_14)
- [19] Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences?. *J Psychopharmacol.* 2015;29(3):241-253. doi:10.1177/0269881114568040
- [20] Spillane JF. Debating the Controlled Substances Act. *Drug Alcohol Depend.* 2004;76(1):17-29. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.04.011
- [21] Kelly JR, Baker A, Babiker M, Burke L, Brennan C, O'Keane V. The psychedelic renaissance: the next trip for psychiatry? *Ir J Psychol Med.* 2022;39(4):335-339. doi:10.1017/ipm.2019.39

---

<sup>1</sup> Aluno de doutorado da UFBA, <sup>2</sup> Professora Associada da UFBA