

Cynthia Sayumi Sanches Nishimura

**DIETILAMIDA DO ÁCIDO LISÉRGICO
(LSD)**

São Paulo
2007

Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas
Cynthia Sayumi Sanches Nishimura

DIETILAMIDA DO ÁCIDO LISÉRGICO
(LSD)

Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho Conclusão de Curso do
curso de Farmácia/FMU; sob a
orientação da Prof.^a Dra. Carmen
Guilherme Christiano de Matos
Vinagre.

São Paulo
2007

Agradeço a Deus,
promotor de todas as possibilidades.

“Se pudéssemos desobstruir as portas da percepção,
tudo se revelaria ao homem tal qual é: infinito”.
(William Blake)

Resumo

O presente trabalho tem como objetivo apresentar vários aspectos da dietilamida do ácido lisérgico (LSD), abordando sua importância na história, influência na sociedade, aspectos químicos, classificação química, formas de uso encontradas e doses utilizadas, com estimativa da dose letal que é ainda desconhecida. O mecanismo de ação, incluindo sua atuação em receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos e outros, a farmacocinética e seus metabólitos conhecidos, seus efeitos positivos e negativos, com relatos de casos de intoxicação, e as hipóteses pelas quais acredita-se que o LSD não cause dependência, mas cause tolerância, também são apresentados. Seu papel na sociedade como droga de abuso é discutido, mesmo não sendo uma droga de grande consumo quando comparada com outras. Observa-se que o LSD teve grande influência na sociedade ao longo da história, pode ter uma importância terapêutica, e que o estudo de suas aplicações e mecanismos podem auxiliar na compreensão de outras patologias.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. HISTÓRIA	10
3. ALUCINÓGENOS	16
4. ASPECTOS QUÍMICOS	17
4.1. CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA	18
4.2. ESTABILIDADE	19
5. DOSES E FORMAS DE USO	20
5.1. DOSES	20
5.2. FORMAS DE USO	21
5.2.1. PAPEL	22
5.2.2. LÍQUIDA	23
5.2.3. GELATINA	23
5.2.4. MICROPONTOS	24
5.2.5. DELYSID®	24
6. FARMACOCINÉTICA	26
7. MECANISMO DE AÇÃO	28
7.2. ATUAÇÃO DO LSD EM RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS	28
7.2.1. A SEROTONINA	29
7.2.2. ATUAÇÃO DO LSD NO RECEPTOR 5-HT _{2A}	32
7.2.3. ATUAÇÃO DO LSD NO RECEPTOR 5-HT _{2C}	34
7.2.4. ATUAÇÃO DO LSD NO RECEPTOR 5-HT _{1A}	36
7.3. ATUAÇÃO DO LSD EM RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS	37
7.3.1. A DOPAMINA	37
7.3.2. ATUAÇÃO DO LSD NO RECEPTOR D ₂	38
7.4. OUTRAS AÇÕES DO LSD	40
8. EFEITOS DO LSD	41
8.1. EFEITOS FÍSICOS	42
8.2. EFEITOS PSICOLÓGICOS	42
8.2.1. VIAGENS RUINS	43
8.2.1.1. TRATAMENTO	43

8.2.2. <i>FLASHBACKS</i>	45
8.2.2.1. TRATAMENTO	48
8.2.3. PSICOSE LISÉRGICA	51
8.2.3.1. TRATAMENTO	53
8.3. CASOS DE INTOXICAÇÃO POR LSD	53
9. O ABUSO DE LSD	57
9.1. DEPENDÊNCIA	57
9.2. TOLERÂNCIA	59
9.3. SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA	60
10. USOS CLÍNICOS DO LSD	61
10.1. PSICOTERAPIA PSICODÉLICA	61
10.2. TERAPIA PSICOLÍTICA	62
10.3. TRATAMENTO DO ALCOOLISMO	63
10.4. LSD EM DOENÇAS TERMINAIS	64
10.5. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (TOC)	65
10.6. CEFALÉIA EM SALVAS	67
11. EPIDEMIOLOGIA	69
12. TRÁFICO DE LSD	72
12.1. BRASIL	72
12.2. ESTADOS UNIDOS	73
13. ASPECTOS LEGAIS	75
14. CONCLUSÃO	76
15. REFERÊNCIAS	77

1. INTRODUÇÃO

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é um derivado do alcalóide do fungo *Claviceps purpurea* e foi sintetizado pelo químico suíço Albert Hoffman em 1938, que após ingerir 250 µg de LSD, experimentou várias alterações subjetivas por muitas horas, descobrindo os efeitos alucinógenos da droga. Inicialmente, pensava-se na possibilidade de usos terapêuticos para o LSD, mas devido aos seus potentes efeitos alucinógenos, logo se tornou uma droga de abuso (GRAEFF, 1989).

Várias formas de uso podem ser encontradas. Na mais popular, uma solução de LSD é aplicada em papéis absorventes, onde figuras coloridas são impressas para encobrir oxidação e torná-lo um atrativo para jovens consumidores. Também podem ser encontrados como tabletes de gelatina, cubos de açúcar, encapsulados e na forma de micropontos (DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION, 1995b).

Alucinógenos são usados em rituais há muitos séculos. Os efeitos alucinógenos do LSD se destacam pelas visões coloridas cheias de movimentos, mudanças na percepção, despersonalização, entre outros. Esses efeitos positivos levaram místicos a acreditarem que poderiam alcançar a elevação espiritual (GRAEFF, 1989).

O LSD foi uma droga muito popular nas décadas de 1950 e 1960. A comunidade *hippie* foi uma grande divulgadora dos efeitos da droga, tornando-a mais popular do que qualquer outra nessa época. Mas as proibições de seu uso e os efeitos adversos gerados pelo uso recreacional da droga resultaram na diminuição do seu consumo. Atualmente, observa-se uma volta ao uso da droga (CEBRID, 2005; MANGINI, 1998).

Essas proibições também resultaram na interrupção de pesquisas científicas sobre possíveis usos terapêuticos do LSD. Por volta da década de 80, quase não existiam mais estudos. Das pesquisas anteriores, existem dados contraditórios e insuficientes que dificultam o trabalho dos estudos atuais. Entretanto, hoje ainda existem pesquisadores empenhados em encontrar provas para os usos clínicos do LSD. Espera-se que a droga possa ser útil no tratamento de alcoolismo, da cefaléia em salvas, do transtorno obsessivo-compulsivo e que possa aliviar o sofrimento em pacientes com câncer terminal (MANGINI, 1998).

O mecanismo de ação do LSD ainda não foi totalmente comprovado. Sabe-se da sua atuação em receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT_{1A}, mas acredita-se que ele atue em vários outros subtipos de receptores de serotonina. Existem estudos que tentam explicar a participação da ativação de receptores 5-HT_{2A} na liberação de glutamato e a ação do LSD em receptores α₂ adrenérgicos.

A correlação dos efeitos psicóticos do LSD com os sintomas observados em esquizofrênicos, levou pesquisadores a estudarem suas ações em receptores de dopamina, sustentando a teoria dopaminérgica para explicar os mecanismos da esquizofrenia.

Muitas vezes o LSD não é considerado uma droga perigosa, pois não causa dependência e a tolerância desaparece tão rápido quanto se desenvolve, e devido ao valor ideológico escondido por trás dos perigosos efeitos da droga. Porém, seu uso pode resultar nas chamadas viagens ruins, experiência rápida porém desagradável, os *flashbacks*, um efeito tardio onde o usuário revive alucinações anteriores depois da interrupção do uso da droga, e a psicose lisérgica, que é rara e pode ser tratada com clorpromazina e haloperidol, medicamentos também usados para tratar esquizofrênicos (NICHOLS, 2004).

Comparado com outras drogas, o uso de LSD é pequeno, mas seu abuso ainda desempenha papel importante no tráfico de drogas. No Brasil, o tráfico aumentou (principalmente no estado de São Paulo) e é muito usado como rota para levar a droga para países europeus. O tráfico de LSD é crime, mas a nova lei antidrogas, de 2006, não pune o usuário privando-o da liberdade, porém, ele deve ser direcionado para tratamento e evitar a reincidência (CARLINI, et al. 2002; O ESTADO DE SÃO PAULO, 2006).

2. HISTÓRIA

A mais antiga prova do uso do ergot data de 1100 a.C., encontrada em escritos chineses que descrevem o seu uso em obstetrícia. Escritos da Mesopotâmia de 1900-1700 a.C., se referem a um grão anormalmente infectado chamado *merhu*, enquanto os sumérios descrevem, no mesmo período, um grão semelhante chamado *samona*. Os assírios da mesma época já sabiam diferenciar os males que afetam os cereais. Várias referências a doenças dos cereais podem ser encontradas na Bíblia Sagrada, em vários livros do Velho Testamento (850-550 a.C.). Em papiros egípcios de 550 a.C., descreve-se uma preparação feita de ergot, óleo e mel, que era recomendada para crescer o cabelo. Hipócrates em 370 a.C. descreve o ergot como *melanthion*, indicado para conter a hemorragia pós-parto, enquanto que Aristóteles em 322 a.C., postulava que a infestação do grão era causada por vermes. Por volta de 286 a.C., os gregos concluíram que a cevada era mais susceptível a infestações do que o trigo, e que os campos onde ventam muito tem menos chance de infestação do que os úmidos (SCHIFF JUNIOR, 2006).

Na Idade Média, o esporão de centeio foi responsável por grandes epidemias de envenenamento pela ingestão de farinha de centeio infestada pelo fungo *Claviceps purpurea*, matando milhares de pessoas. A intoxicação crônica é chamada de ergotismo, que pode se apresentar de duas formas: o convulsivo (comprometimento do sistema nervoso central, com a ocorrência de convulsões) e o gangrenoso (resultante do comprometimento da circulação das extremidades). O ergotismo gangrenoso era conhecido também como "fogo de Santo Antônio", pois era possível buscar a cura no santuário de Santo Antônio (França), e por que essa patologia se caracteriza por dor intensa e com sensação de queimação. Nessa época, o centeio crescia em grandes quantidades e era muito usado, portanto muitos ingeriam o centeio contaminado (SCHRIPSEMA, et al., 2004).

O primeiro uso médico oficial do ergot foi feito pelo médico norte-americano John Stearns em 1808, que reportou o uso de um preparado, que causava contração do útero e usado para adiantar o parto. O número de prematuros começou a crescer, levando à sociedade médica de Nova York fazer uma investigação e estabelecer em 1824, que o ergot só seria utilizado para controle de hemorragias pós-parto. O ergot foi incluído na primeira edição da farmacopéia norte-americana em 1820 e na inglesa em 1836 (SCHIFF JUNIOR, 2006).

Na primeira metade do século 19, o esporão foi incluído em vários livros de medicamentos e começaram vários trabalhos para isolar seus alcalóides. Somente em 1907, os ingleses G. Barger e F. H. Carr isolaram um preparado não uniforme que chamaram de

ergotoxina, por apresentar mais os efeitos tóxicos do que terapêuticos. O farmacologista H. H. Dale descobriu que paralelo aos efeitos de contração do útero, certos alcalóides tinham uma importante aplicação como antagonistas da adrenalina no sistema nervoso central (SNC). Somente com o isolamento da ergotamina por Arthur Stoll, é que os alcalóides do esporão ingressaram na medicina com ampla aplicação (HOFFMAN, 1991a).

Albert Hoffman, químico suíço que sintetizou a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) em 1938, concluiu seus estudos em química e em 1929 ingressou no laboratório de pesquisas químico-farmacêuticas da empresa Sandoz, onde pode se ocupar com pesquisas de substâncias naturais. Recomeçou o trabalho com alcalóides do esporão de centeio (que haviam iniciado em 1917 e em 1918) quando foi isolada a ergotamina que, descoberta por pelo professor Arthur Stoll, foi o primeiro alcalóide obtido de forma quimicamente pura do esporão de centeio. A ergotamina logo se destacou como medicamento pela sua aplicação hemostática em partos e contra a enxaqueca. Porém, na década de trinta, laboratórios norte-americanos e ingleses descobriram um novo alcalóide solúvel em água, então a Sandoz resolveu retomar as pesquisas com esporão de centeio, com receio de perder seu destacado posto no ramo de medicamentos. Hoffman foi o responsável pela continuidade da pesquisa (EROWID, 1998; NICHOLS, 2004).

Os alcalóides do ergot são derivados do ácido lisérgico e várias substâncias foram sintetizadas na tentativa de encontrar compostos com propriedades farmacológicas interessantes como a ergobasina, usada como hemostático. A substância número 25 dos derivados sintéticos do ácido lisérgico, o LSD, foi sintetizado por Hoffman pela primeira vez em 1938. Sua intenção ao sintetizar este composto era obter um estimulante para a circulação e respiração, mas não houve grande interesse pelos farmacêuticos e médicos e a nova substância então, foi esquecida por 5 anos. (HOFFMAN, 1991a).

Em 1943, Albert Hoffman repetiu a síntese do LSD, obtendo apenas alguns miligramas do composto. Depois de começar a ter estranhas sensações no experimento, teve que sair no meio da tarde e ir para casa, sentindo uma incômoda intranquilidade e quando chegou em casa, caiu em uma embriaguez não desagradável, mas caracterizada por uma fantasia animada. Com os olhos fechados, pois a luz do dia o incomodava, passava pela sua cabeça imagens fantásticas, com cores intensas como num caleidoscópio. Duas horas depois este estado desapareceu. Ele possivelmente absorveu os cristais de LSD ao tocá-los em seu laboratório (SCHIFF JUNIOR, 2006).

No dia 16 de abril de 1943, para ter certeza de que o LSD foi a causa daquela estranha sensação, resolveu tomar uma dose de 250 µg. Descreveu as mesmas sensações de

embriaguês como da primeira vez, só que mais intensas. Foi levado para casa com ajuda de seu assistente, de bicicleta, onde experimentou a sensação de que tudo cambaleava em seu campo visual e a sensação de que a bicicleta não se movia. Este dia é conhecido hoje como "*Bicycle Day*" (Dia da Bicicleta). As sensações começaram a ficar aterrorizantes. Aos poucos, Hoffman foi voltando ao normal, todo o terror deu lugar a uma sensação de felicidade e agradecimento à medida que sentia e pensava normalmente (NICHOLS, 2003).

As investigações sobre LSD e outros alcalóides do esporão continuaram. Foram feitas buscas de derivados químicos, porém nenhum se mostrou mais ativo que o próprio LSD. O primeiro derivado encontrado, com ação antagonista dos receptores de serotonina (5-HT) no SNC, foi o 2-bromo-LSD (BOL). A primeira investigação sistemática do LSD em humanos foi realizada em 1947 pelo Dr. Werner A. Stoll (filho de Arthur Stoll), na clínica psiquiátrica da Universidade de Zurich. Os testes foram feitos em pessoas sãs e esquizofrênicas, com doses bem menores à utilizada por Hoffman e registrou-se as sensações de embriaguez, porém não os efeitos secundários e o temor sentidos por Hoffman que havia ingerido 250 µg. Mas até aqui, os efeitos psíquicos encontrados neste experimento não eram novidades para a ciência. O LSD apresenta um efeito psíquico bem semelhante aos da mescalina, um alcalóide presente no cacto mexicano *Lophophora williamsii*. A dose ativa da mescalina era de 0,2-0,5g, enquanto que do LSD era de 0,00002-0,0001g (5000 a 10000 vezes mais ativo que a mescalina), por isso o LSD passou à frente da mescalina (HOFFMAN, 1991c).

Em 1947 a Sandoz disponibilizou o Delysid[®] (que tem como princípio ativo o LSD) para investigações no campo de psiquiatria (DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION, 1995c).

Hoffman esperava que, tal como a mescalina, depois da publicação de seus efeitos psíquicos, o LSD seria restrito ao uso médico e alguns círculos artísticos e literários. Entretanto, os primeiros a usarem foram escritores, pintores, músicos e pessoas interessadas nas ciências do espírito. Surge a "arte psicodélica", fruto de obras feitas por artistas sob a influência do LSD. Os experimentos com LSD também deram novo impulso às investigações religiosas e místicas. Teólogos e filósofos discutiam se as visões provocadas pelo LSD seriam autênticas, em comparação com experiências místico-religiosas espontâneas. Essas experiências não médicas com LSD foram cada vez mais passando para um segundo plano, principalmente no início dos anos 70. Nos Estados Unidos, a onda de LSD se difundiu com velocidade epidêmica como alucinógeno, levando ao surgimento e difusão do movimento *hippie*, que surgiu na mesma época que o LSD como droga de abuso (HOFFMAN, 1991b).

Publicações sensacionalistas em revistas não médicas, descreviam os efeitos alucinógenos do LSD com ilustrações coloridas e fantasiosas. Dentre as publicações que fizeram uma eficaz propaganda do LSD para leigos, uma se destaca e pode ter contribuído muito para difundir o uso da droga. Um artigo publicado na revista norte-americana *Look* de setembro de 1959, com o título "*The curious story behind the new Cary Grant*" ("A curiosa história por trás do novo Cary Grant"), relata que em uma renomada clínica da Califórnia, o ator Cary Grant havia recebido uma dose de LSD para um tratamento psicoterapêutico. Grant informou ao jornalista da revista que por toda sua vida havia buscado pela paz interior. O yoga, o hipnotismo e o misticismo não conseguiram transformá-lo em um novo homem, mas dizia que agora, depois de três fracassos matrimoniais, sentia que podia amar de verdade e fazer uma mulher feliz (HOFFMAN, 1980a).

O Dr. Timothy Leary é considerado como uma das pessoas que mais contribuíram para o uso de LSD como alucinógeno, e é conhecido mundialmente como o "apóstolo das drogas". Em 1960, durante suas férias no México, provou uns cogumelos comprados de um curandeiro, alcançando um estado de êxtase que definiu como a experiência religiosa mais profunda de sua vida. A partir daquele momento, o Dr. Leary, professor de psicologia na Universidade de Harvard em Cambridge, se dedicou ao estudo de possíveis aplicações de drogas psicodélicas junto com seu colega, Dr. Richard Alpert. Leary enviou a Hoffman um exaustivo relatório sobre suas descobertas positivas e fez um pedido para Sandoz de LSD e psilocibina, mas o pedido foi cancelado quando descobriram que eles não tinham autorização da Universidade para prosseguir com o projeto. Pouco tempo depois, Leary e Alpert foram exonerados do corpo docente da universidade porque seu projeto perdeu o caráter científico. Os testes haviam se transformado em festas de LSD e os alunos cada vez mais queriam ser voluntários para ter acesso à droga. As viagens com LSD se tornaram um modismo e seu uso se espalhou por Harvard e outras universidades do país. (EROWID, 1996).

Depois da exoneração, Leary se transformou em um messias do movimento psicodélico, fundando o centro da *International Foundation for Internal Freedom* (IFIF) em Zihuantanejo, no México. Mas o governo mexicano o expulsou e ele recebeu ajuda de um milionário de Nova York, onde fixou a sede da IFIF. Em 1965, viajou para Índia e se converteu ao hinduísmo. No ano seguinte, fundou uma comunidade religiosa, a *League for Spiritual Discovery* (Liga para a Descoberta Espiritual), cujas iniciais são "LSD". Leary queria atrair a juventude com seu famoso lema: "*turn on, tune in, drop out*" (se ligue, se sintonize, caia fora), que se converteu no dogma central do movimento *hippie*. Ele foi considerado um dos fundadores do movimento *hippie*. O "*drop out*" (caia fora) seria o

abandono da vida burguesa, dos estudos, da profissão, o ingresso no universo interior, e o estudo do sistema nervoso pelo uso do LSD. Por isso, Leary irritou os políticos e a polícia, e foi preso. Timothy Leary faleceu dia 31 de maio de 1996, vítima de câncer de próstata (UNIVERSITY OF VIRGINIA, 1998).

A publicação da idéia de que bastaria usar o LSD para provocar efeitos mágicos, levou à difusão da auto-administração da droga. Mesmo publicações sobre os seus perigos não foram suficientes para conter a epidemia. Com o uso de LSD por leigos, sem conhecer exatamente seus efeitos e sem vigilância médica, começaram a aparecer as "viagens ruins", que conduziam a um estado de confusão e pânico, e culminavam em freqüentes desgraças e até crimes. Uma das razões para a rápida inserção do consumo do LSD de forma não medicinal é que, no começo dos anos sessenta, as leis vigentes não incluíam LSD na lista de entorpecentes, então muitos usuários de outras drogas trocaram outros entorpecentes por LSD, que até então não era ilegal. E em 1963, terminou a patente da Sandoz para a fabricação do LSD, caindo uma trava para sua produção ilegal (HOFFMAN, 1991b).

Entre 1964-1966, a publicidade alcançou seu ponto culminante, tanto no que se refere às descrições entusiastas de fanáticos pelas drogas e *hippies* sobre a ação mágica do LSD, quanto às informações sobre desgraças, colapsos psíquicos, crimes, homicídios e suicídios de pessoas sob os seus efeitos. Em vista da situação, em 1966, a direção comercial da Sandoz declarou o congelamento do fornecimento de LSD, que sempre foi liberado somente para laboratórios de pesquisa e clínicas especializadas. Depois que se estabeleceram normas rígidas acerca da distribuição e utilização de alucinógenos, somente perante a uma autorização especial por parte das autoridades sanitárias, era possível adquirir essas drogas. Essas medidas porém, não foram suficientes para diminuir o uso abusivo de LSD, e os laboratórios pararam muitas pesquisas por questões burocráticas. A má reputação do LSD (que chegou a ser chamada de "droga da loucura" e "invenção satânica"), o abuso, as desgraças e crimes ocorridos em decorrência do seu uso, fizeram com que os médicos o abandonassem na prática psiquiátrica (MANGINI, 1998).

Com o passar dos anos, o abuso de LSD diminuiu, pois o número de notícias a respeito dos incidentes ocorridos com usuários também caiu, e o conhecimento pelos usuários sobre as viagens ruins causadas pelo LSD, pode ter contribuído para queda de seu uso. Mas é fato que durante um tempo foi a droga mais importante do mundo ocidental, principalmente nos Estados Unidos, que com o tempo, cedeu esse papel à maconha, a heroína e as anfetaminas (HOFFMAN, 1991b).

A Sandoz manteve o domínio na produção de alcalóides do ergot até a década de 50. Atualmente, a Novartis (sucessora da Sandoz), ainda tem a liderança na produção de alcalóides do ergot. Outras indústrias também produzem os alcalóides como produtos químico-farmacêuticos. A produção anual desses alcalóides está estimada em 5000-8000 Kg em ergopeptídeos (peptídeos dos alcalóides do ergot) e 10000-15000 Kg de ácido lisérgico. Grande parte dessa produção é resultado de fermentação (SCHIFF JUNIOR, 2006).

Entre 13-15 de janeiro de 2006 ocorreu um simpósio sobre LSD na Suíça chamado "Problem Child and Wonder Drug" (A Criança Problemática e a Droga Maravilhosa), contando com a presença de Albert Hoffman (figura 1) como palestrante, que em 11 de janeiro deste mesmo ano completava 100 anos (EROWID, 2006b).

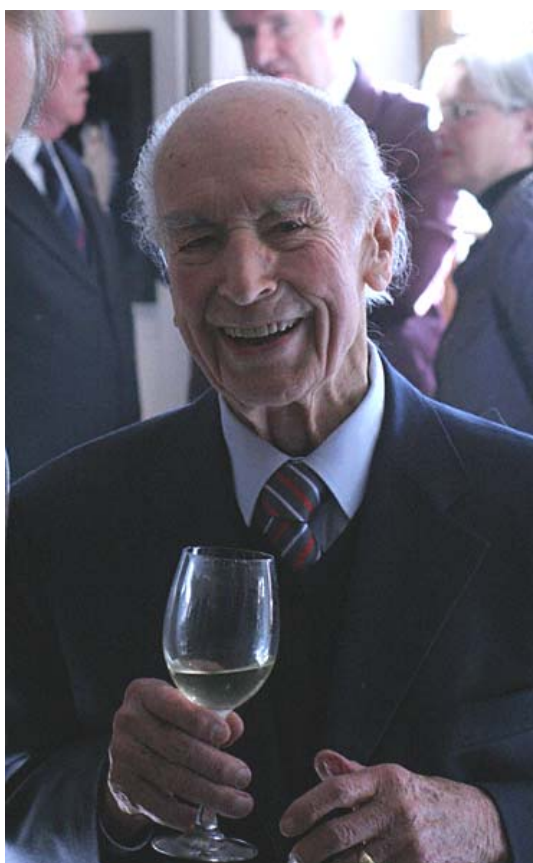


Figura 1.: Albert Hoffman no seu centésimo aniversário.
Fonte: EROWID, 2006a.

3. ALUCINÓGENOS

O termo "alucinógeno" foi originalmente estabelecido por causa da noção de que essas substâncias produzem alucinações. Porém, atualmente o termo se transformou em uma categoria que representa substâncias como canabinóides, agentes anticolinérgicos, 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA, ecstasy), e muitos outros. O que há de comum entre essas substâncias, é que eles causam alterações na consciência, freqüentemente de forma dramática e imprevisível, e em altas doses podem produzir delírio, alucinações verdadeiras, perda do contato com a realidade e, em alguns casos, a morte (NICHOLS, 2004).

A definição de alucinógenos é limitada, pois não inclui outras importantes propriedades dessa classe de drogas, como a mudança no pensar e no humor. Por essa razão, o termo é usado às vezes junto com "psicodélico" e "psicotomimético". Muitas definições literais são inadequadas, mas deveriam significar a substância que consistentemente produz mudanças na percepção sensorial, no pensamento e no humor. Um alucinógeno é uma substância que produz alterações na percepção como efeito primário. As drogas que produzem essas alterações somente em doses tóxicas não deveriam ser incluídas nesta categoria (como agentes antimuscarínicos, antimaláricos e opióides), e também drogas que não produzem este efeito em todos os indivíduos (CRAIG; STITZEL, 1997).

As substâncias que provocam alucinações podem ser divididas em três grupos: o primeiro, se refere a substâncias que podem provocar alucinações somente em altas doses, como álcool, metais e hidrocarbonetos; o segundo, são substâncias consideradas delirantes, como atropina, fenciclidina e triexifenidila; e o terceiro, são substâncias alucinógenas propriamente ditas, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a dimetiltriptamina (DMT) e o 2-5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM), a mescalina e a psilocina (CAZENAVE, 1996).

4. ASPECTOS QUÍMICOS

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é um derivado dos alcalóides do esporão do centeio (derivados do ácido lisérgico), também conhecidos como alcalóides do ergot, produtos do metabolismo do fungo *Claviceps purpurea*. O LSD não ocorre na natureza, mas pode ser obtido por semi-síntese. A ergotamina é o precursor mais utilizado para obtenção do LSD. (ROBBERS; SPEEDIE; TYLER, 1997).

O LSD (figura 2 e tabela 1) é um composto quiral com dois estereocentros nos átomos de carbono 5 e 8, portanto possui quatro isômeros diferentes do LSD. O sal do LSD totalmente puro emite pequenos flashes de luz branca quando sacudidos no escuro. O LSD é muito fluorescente e fica levemente azulado na luz ultravioleta (SHULGIN; SHULGIN, 1999).

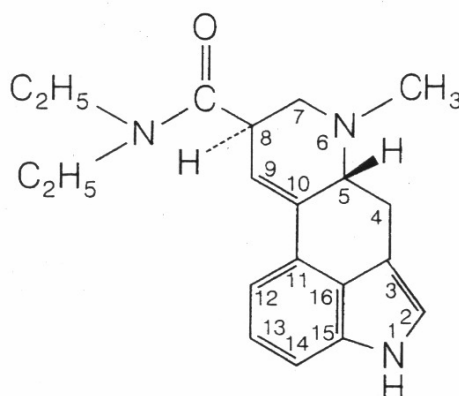


Figura 2.: Molécula do LSD
Fonte: ISAACSON, 1998

Tabela 1: LSD

Descrição da DCB*	Lisergida
Nome químico	9,10-dideidro-N,N-dietil-6-metilergolina-8β-carboxamida
Outros nomes	LSD, LSD-25, dietilamida do ácido d-lisérgico, N,N-dietil-d-lisergamida
Fórmula molecular	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O
Peso molecular	323,43 g/mol
Ponto de fusão	80-85°C
Categoria terapêutica	Perturbador do sistema nervoso central (alucinógeno)
Natureza	Derivado do ácido lisérgico

*: Os atuais códigos e descrições das Denominações Comuns Brasileiras - DCB foram oficializados pela Resolução nº 268, de 26 de setembro de 2003, publicada em 29 de setembro de 2003.
Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003; O'NEIL, 2001.

4.2. CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA

O LSD (dietilamida do ácido lisérgico) pertence à classe de alucinógenos indolalquilaminas junto com a psilocina, a psilocibina, o dimetiltriptamina (DMT) e o 5-metoxi-DMT. Existe também a classe das fenilalquilaminas, que inclui o 2-5-dimetoxi-4-metilamfetamina (DOM) e a mescalina (CAZENAVE, 1996).

Existe uma semelhança estrutural entre a classe dos indolalquilaminas com a serotonina (5-HT) (figura 3). Esses alucinógenos apresentam um núcleo indoletilamina, semelhante ao da 5-HT. A classe das fenilalquilaminas apresenta um núcleo feniletilamina, semelhante à noradrenalina. A mescalina (figura 3), apesar das diferenças estruturais, apresenta tolerância cruzada com o LSD em humanos (AGHAJANIAN; MAREK, 1999; CAZENAVE, 1996).

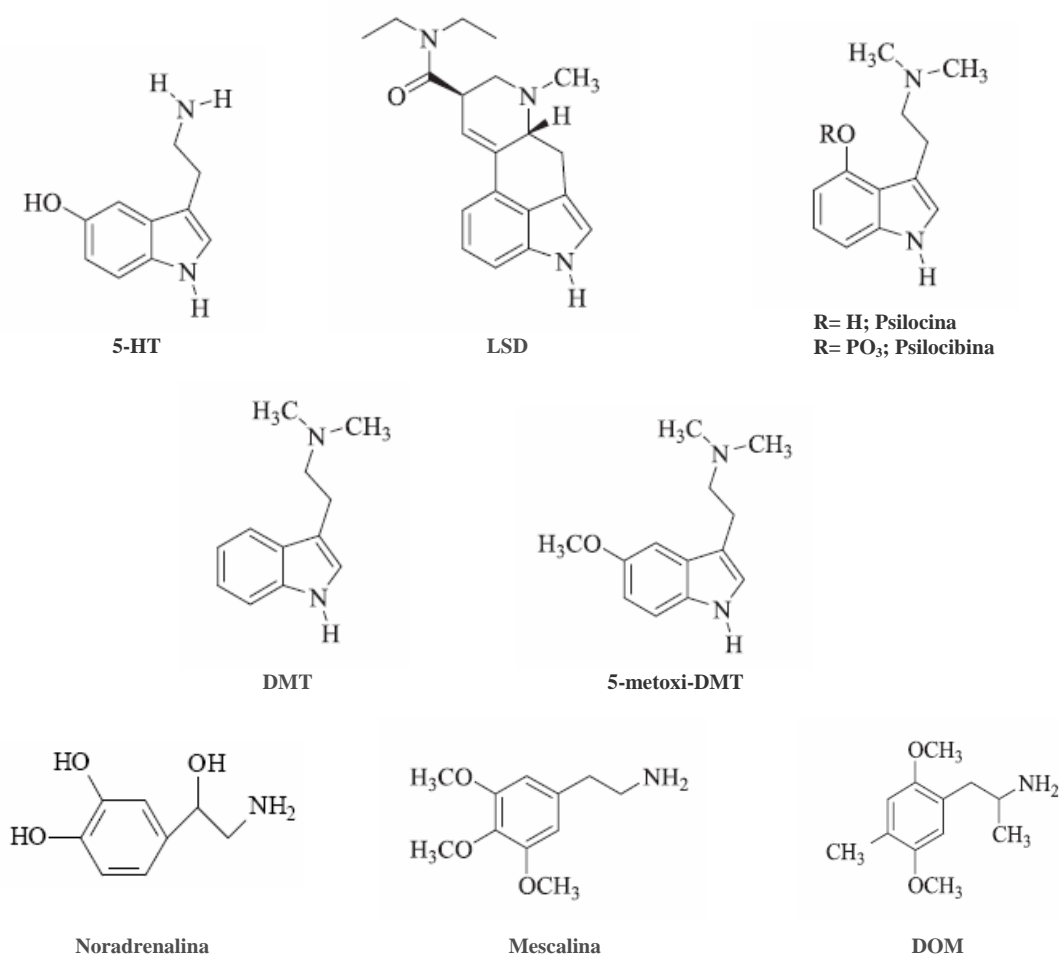


Figura 3: Fórmula estrutural do neurotransmissor 5-HT e dos alucinógenos da classe das indolalquilaminas LSD, psilocina, psilocibina, DMT e do neurotransmissor noradrenalina e dos alucinógenos da classe das fenilalquilaminas mescalina e DOM.

Fonte: CAZENAVE, 1996; LENZ, 2000; NICHOLS, 2004

4.3. ESTABILIDADE

Duas partes da molécula da dietilamida do ácido lisérgico (LSD) são particularmente sensíveis: a dupla ligação no carbono 9, onde a água ou álcool pode se ligar (especialmente na presença de luz), formando o produto "lumi-LSD", que é totalmente inativa em seres humanos; e a carboxamida ligada à posição 8, que é afetada por meio básico e o LSD pode se isomerizar à iso-LSD. Na presença de base e temperaturas elevadas, ocorre a conversão de LSD em iso-LSD (figura 4), atingindo aproximadamente 90% de LSD e 10% de iso-LSD. Essa conversão também pode ocorrer, mesmo que vagarosamente, em álcool a 0°C. Por isso, recomenda-se que soluções armazenadas para referência sejam feitas em acetonitrila (REUSCHEL; EADES; FOLTZ, 1999).

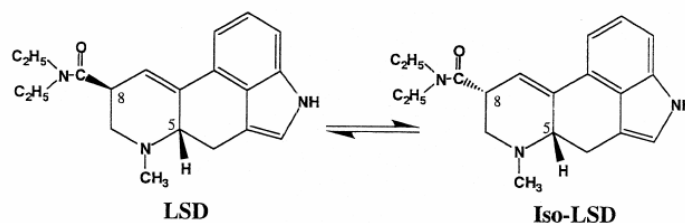


Figura 4.: Conversão do LSD em iso-LSD catalisada pelo meio básico.
 Fonte: REUSCHEL; EADES; FOLTZ, 1999

O cloro destrói a molécula de LSD, então mesmo a água de torneira clorada, se usada para preparar soluções de LSD que normalmente estão em baixas concentrações, a substância pode ser completamente eliminada (SHULGIN; SHULGIN, 1999).

Estudos tentam determinar a estabilidade do LSD em amostras de urina. Foram testadas amostras em várias condições diferentes de temperatura, exposição à luz, formas de armazenamento e valores de pH. Foi demonstrado que não há perda significativa de LSD na urina a 25°C por 4 semanas, mas há perda de 30% a 37°C e 40% a 45°C. A -4°C no escuro por quatro semanas, a -20°C por 3 meses, ou a -45°C por 45 dias, o LSD se mostrou estável. Amostras armazenadas em frasco âmbar não apresentaram mudanças na concentração de LSD. A estabilidade do LSD em frascos transparentes expostos à luz, dependeu da distância entre a amostra e a fonte de luz, intensidade da luz e tempo de exposição. Depois de exposição prolongada ao calor e a meio básico, 10-15% do LSD se transformaram em iso-LSD. Em meio ácido, menos de 5% do LSD foi convertido em iso-LSD. Foi demonstrado também que traços de íons metálicos na amostra podem catalisar a decomposição do LSD e que este processo pode ser evitado pela adição de EDTA (LI, et al. 1998).

5. DOSES E FORMAS DE USO

5.1. DOSES

Os alucinógenos são geralmente considerados fisiologicamente seguros, sendo seus principais efeitos no sistema nervoso central (SNC). Eles produzem estados alterados de consciência, mas em doses não tóxicas. Não há evidências de que algum alucinógeno, mesmo a poderosa dietilamida do ácido lisérgico (LSD), tenha causado dano a algum órgão humano. A morte causada diretamente pela toxicidade do LSD nunca foi confirmada. Em geral, o LSD não causa ameaça às funções cardiovasculares, renais e hepáticas, pois apresenta baixa ou nenhuma afinidade por receptores ou alvos que mediam funções vegetativas vitais (NICHOLS, 2004).

As doses orais do LSD (tabela 2) são conhecidas, mas a letal é apenas uma estimativa. Existem casos de mortes acidentais, suicídios e homicídios envolvendo o uso do LSD, mas não relacionadas com seus efeitos tóxicos. A DL_{50} (concentração da substância capaz de matar 50% da população de animais testados) do LSD varia de acordo com a espécie de mamífero, sendo 46 mg/kg em camundongos, 16,5 mg/kg em ratos, 0,3 mg/kg em coelhos e 0,1mg/kg em elefantes. Em macacos, o DL_{100} (concentração da substância capaz de matar 100% da população de animais testados) é de 5 mg/kg. A morte nesses animais é resultado de falência respiratória, nos coelhos com marcante hipertermia. Há poucos dados em humanos, e admite-se que a dose letal esteja entre 0,2-1 mg/kg, administrada por via oral (EROWID, 2007).

Tabela 2.: Doses Oraís de LSD em humanos

Limiar	20 µg
Fraca	25 - 50 µg
Comum	50 - 150 µg
Forte	150 - 400 µg
Muito forte	400 µg ou mais
Dose letal	14.000 µg (estimada, para indivíduo com 70 kg)

Fonte: EROWID, 2007

Na produção de LSD, leva-se de 2 a 3 dias para se obter aproximadamente 30 a 120 gramas. Os cristais de LSD produzidos clandestinamente podem apresentar alta pureza, entre 95-100%. Com essa pureza, 1 g de LSD pode chegar a produzir 20.000 doses. Porém, análises feitas em LSD apreendidos nos últimos três anos revelou uma pureza de apenas 62%. Além do mais, LSD se degrada quando exposto ao calor, luz e ar, e é muito susceptível à degradação na hora da aplicação na sua forma de uso. Nos últimos 30 anos, as tradicionais diluições usadas na produção de LSD, obtêm em 1 g, 10.000 doses. As doses mais comumente encontradas são de 50 µg. Essa discrepância entre as doses deve-se em parte às impurezas na produção: durante a síntese, os produtores normalmente falham em fazer a purificação final, diminuindo o grau de pureza. A diminuição da potência pode ser atribuída ao momento da aplicação na forma de uso, onde o distribuidor pode diluir mais para obter mais doses únicas (NACIONAL DRUG INTELLIGENCE CENTER, 2007).

5.2. FORMAS DE USO

O LSD pode ser usado em diversas formas diferentes (figura 5), normalmente por via oral. A mais comum é o papel, mas podem ser micropontos, líquido ou tabletes de gelatina. Cada forma terá quantidades e purezas diferentes de LSD. Quando o LSD foi introduzido no mercado ilícito, nos anos 60, era comum sua aplicação em diferentes materiais absorventes como cubos de açúcar, papel filtro e em pós farmacologicamente inertes encapsulados (CAZENAVE, 1996; EROWID, 2007).



Figura 5: Três formas de LSD: papel, micro-pontos e tabletes de gelatina
Fonte: EROWID, 1999

5.2.1. PAPEL

O papel é dividido em quadrados (figura 6) e um único quadrado tem geralmente 30-100 μg de LSD. Esses papéis são criados a partir de uma folha de papel absorvente normalmente decorados e perfurados. Traficantes de maior porte fazem a decoração e a perfuração com métodos industriais, os de menor porte podem fazer os desenhos em gráficas ou até a mão, e perfurar com estiletes, lâminas de barbear e cortadores de pizza. Depois podem ser mergulhados numa solução de LSD, que pode ser feita em etanol, metanol, ou outros solventes de preferência de rápida evaporação (a pintura não pode ser solúvel no solvente utilizado). A concentração pode variar pois o método usado não permite saber exatamente a concentração de LSD em cada dose sem utilizar métodos de controle físico-químicos. Como os papéis são muito pequenos, somente substâncias potentes como o LSD podem alcançar concentrações ativas (DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION, 1995b; NACIONAL DRUG INTELLIGENCE CENTER, 2007).

LSD puro se apresenta como cristais brancos, inodoros e solúveis em água. Se o LSD não estiver branco, pode indicar que está em baixa pureza ou se degradando. Nesses casos, o produtor usa papéis coloridos na tentativa de mascarar a cor (DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION, 1995b).



Figura 6: Papeis com LSD

Fonte: DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION, 1995a

5.2.2. LÍQUIDA

A forma líquida do LSD, embora não seja comum, pode ser solubilizada em etanol, metanol ou outros solventes e é mais utilizada para a aplicação no papel absorvente. Apesar do LSD ser solúvel em água, essa prática não é muito utilizada, pois sua evaporação é necessária depois da aplicação no papel e no micro-ponto, é demorada e pode provocar a degradação do LSD. A diluição normalmente é feita para que uma gota represente uma dose. Normalmente é estocado em pequenos frascos conta-gotas opacos, para evitar oxidação (CAZENAVE, 1996; EROWID, 2007).

5.2.3. GELATINA

A gelatina de LSD (figura 7) é feita com LSD líquido com gelatina, formando pequenos e finos quadrados. A vantagem deste método é que a gelatina é menos exposta ao sol e ar, que podem degradar o LSD. Um único quadrado desta gelatina é mais forte do que um quadrado de papel, estima-se que há entre 50-150 µg de LSD (EROWID, 2007).



Figura 7: Tabletes de gelatina com LSD, comparada com uma moeda de 25 centavos de dólar.
Fonte: EROWID, 2000

5.2.4. MICROPONTOS

Os micropontos (figura 8) são pequenos tabletes de 2-3 mm de diâmetro (CAZENAVE, 1996).



Figura 8: Micropontos de LSD
Fonte: EROWID, 2003

5.2.5. DELYSID®

O Delysid® (figura 9) foi a única forma comercializada legalmente do LSD, produzida pela indústria farmacêutica Sandoz. Porém, o abuso de LSD levou a empresa a cortar o fornecimento da droga, que era autorizado apenas para clínicas psiquiátricas (MANGINI, 1998).



Figura 9: Delysid®
Fonte: EROWID, 2004

A bula do Delysid[®] fornecida pela indústria farmacêutica Sandoz, indicava: poderia ser encontrado na forma de tabletes revestidos de açúcar com 25 µg, e ampolas de 1 mL com 100 µg, para administração oral, ou subcutânea e intravenosa, para início de ação mais rápida. Foi indicado para relaxamento mental, ansiedade, estudos da natureza da psicose, tratamento de alcoolismo, entre outros. A administração do Delysid[®] deveria ser feita somente sob supervisão médica e era indicado 50 mg de clorpromazina como antídoto. Porém, à medida que os experimentos médicos avançavam, seu uso sem indicação começou a crescer principalmente na década de 50 nos Estados Unidos. Logo, o LSD seria usado mundialmente como alucinógeno (HOFFMAN, 1980b).

6. FARMACOCINÉTICA

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é rapidamente absorvida no trato gastrintestinal, se liga fortemente às proteínas plasmáticas, é distribuída nos tecidos, aparecendo em altos níveis no cérebro. Seu início de ação ocorre dentro de 15-60 minutos, com efeitos persistindo por 8 horas ou mais. A meia-vida do LSD é estimada em 175 minutos. O LSD foi detectado na urina por um período de 34-120 horas, na concentração de 2-28 µg/L, em 7 indivíduos que receberam uma dose de 300 µg por via oral. O LSD é amplamente metabolizado pelo fígado a 2-oxo-LSD, que é inativo. Sua excreção é renal, sendo que menos de 1% da droga inalterada é eliminada pela urina. (TRNKA; PERRY, 2005).

O nor-LSD, 2-oxo-3-hidroxi-LSD e o 13 ou 14-hidroxi-LSD glicuronida podem ser detectados na urina em até 96 horas depois da administração, enquanto que o LSD, normalmente somente de 12-24 horas. O 2-oxo-3-hidroxi-LSD é presente na urina humana em concentrações 16-43 vezes maiores que do LSD. A concentração ativa de LSD no sangue é muito baixa (a concentração máxima no plasma depois da administração de 70 µg é de 2 µg/Kg). Devido à baixa concentração de LSD no plasma, as análises são freqüentemente feitas em amostras de urina (JOHANSEN; JENSEN, 2005).

O iso-LSD não é um metabólito do LSD, mas tem sido detectado com freqüência em urina e outros fluidos corporais de usuários de LSD, porque esse é o principal contaminante em muitas preparações ilícitas (REUSCHEL; EADES; FOLTZ, 1999).

Os metabólitos do LSD mantêm uma larga porção estrutural do composto original (figura 10). A determinação do LSD é importante para monitorização de abuso de drogas, e requer um procedimento analítico sensível e específico, visto que o LSD é ativo em doses muito baixas. A identificação do 2-oxo-3-hidroxi-LSD, principal metabólito, pode dar uma idéia do momento que o LSD foi administrado. Os metabólitos do LSD, 2-oxo-LSD, 2-oxo-3-hidroxi-LSD, nor-LSD, etilamida do ácido lisérgico (LEA), ácido etil-2-hidróxi-etilamida lisérgico (LEO) e 13 ou 14-hidroxi-LSD glicuronida, são inativos. (CANEZIN, et al. 2001).

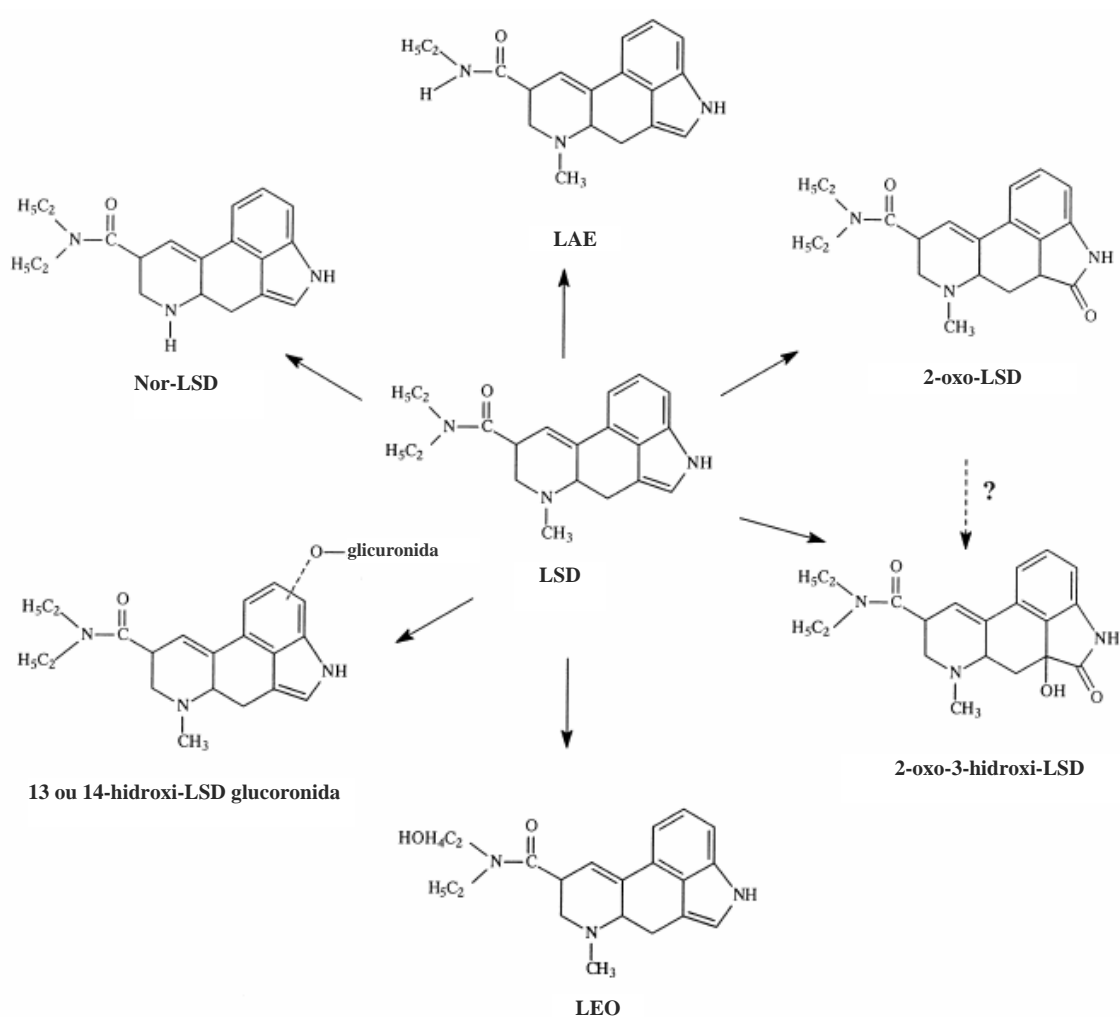


Figura 10: Metabólitos conhecidos do LSD

Fonte: CANEZIN et al. 2001

A incubação de LSD com microsossomos de fígado humano, permitiu a detecção de pelo menos mais cinco metabólitos ainda não detectados. Outros metabólitos tem sido identificados em animais de laboratório, mas ainda não foram encontrados em amostras de urina e sangue humano (REUSCHEL; EADES; FOLTZ, 1999).

7. MECANISMO DE AÇÃO

7.2. ATUAÇÃO DO LSD EM RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS

Em 1953, a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) foi descrita como antagonista da serotonina (5-HT) nos tecidos periféricos. No ano seguinte, foi proposto que as potentes propriedades psicoativas do LSD seriam devidas ao antagonismo da 5-HT no sistema nervoso central (SNC). Entretanto a idéia de que o LSD fosse um antagonista não durou muito. O derivado do LSD, 2-bromo-LSD (BOL) (figura 11), um potente antagonista da 5-HT em tecidos periféricos, pode antagonizar os efeitos do LSD, e apresenta efeitos parecidos com os do LSD somente em doses 100 vezes maiores. Era evidente que o LSD não atuava como um antagonista central, mas que possuía alguma relação com as funções serotoninérgicas centrais. Em 1961, foi verificado que a administração sistêmica do LSD elevava os níveis de 5-HT no cérebro, um efeito não verificado com o BOL (FREEDMAN, 1961).

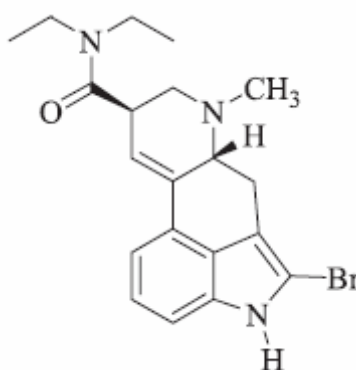


Figura 11: BOL
Fonte: NICHOLS, 2004

Em 1968, foi sugerido pela primeira vez que o LSD poderia exercer um efeito agonista direto nos receptores 5-HT do SNC. Verificou-se que o LSD produzia efeitos semelhantes a 5-HT em cérebros de ratos, indicando sua ação em receptores da 5-HT centrais. Vários estudos demonstraram que o LSD e outros alucinógenos como a psilocibina, aumentam a taxa de 5-HT no cérebro ou impedem sua retirada (ANDEN, et al. 1968).

Alguns experimentos mostraram que o LSD é muito potente em suprimir o disparo de células no núcleo da rafe dorsal, e na década de 70, surgiu a hipótese de que essa ação supressora seria responsável pelo efeito alucinógeno. Entretanto, logo apareceram problemas com esta hipótese, porque os alucinógenos derivados da fenetilamina não apresentaram esses efeitos. A administração sistêmica de mescalina ou 2-5-dimetoxi-4-metilamfetamina (DOM),

uma anfetamina sintética, por exemplo, só inibiram apenas metade das células do núcleo da rafe dorsal. Além do mais, a ergolina e a lisurida, agentes não alucinógenos, também suprimem o disparo das células da rafe. Muito tempo depois, foi descoberto que a supressão do disparo das células da rafe é mediada por estímulos nos receptores 5-HT_{1A}, e pode ser provocada por agonistas do 5-HT_{1A}, sem efeitos alucinógenos (NICHOLS, 2004).

7.2.1. A SEROTONINA

A 5-HT, foi identificada na década de 1940, isolada e caracterizada como uma substância vasoconstritora liberada pelas plaquetas no sangue em processo de coagulação. Na década de 1950 foi sugerido que a 5-HT poderia funcionar como neurotransmissor no cérebro de mamíferos. Apesar de estar envolvida na regulação de diversos processos fisiológicos, seus locais e modo de ação ainda não são totalmente esclarecidos. Existe um grande número de subtipos de receptores de 5-HT confirmados pela clonagem de receptores, o que também permite o desenvolvimento de fármacos seletivos e o esclarecimento de suas ações (SANDERS-BUSH; MAYER, 2003).

A produção de 5-HT ocorre em neurônios pré-sinápticos pela hidroxilação e descarboxilação do L-triptofano (figura 12). A 5-HT é incorporada a vesículas, onde permanece até o momento da neurotransmissão. Depois do estímulo axonal, é liberada na fenda sináptica. Os receptores serotoninérgicos pré-sinápticos funcionam como *feedback* para inibir a exocitose das vesículas. A 5-HT se liga nos receptores pós-sinápticos para efetuar a neurotransmissão. Um mecanismo de recaptura carrega a 5-HT de volta para o citoplasma do neurônio pré-sináptico, onde é reintroduzida nas vesículas. A 5-HT é metabolizada a ácido 5-hidroindolacético (5-HIAA) pela monoamina oxidase do subtipo A (BOYER; SHANNON, 2005).

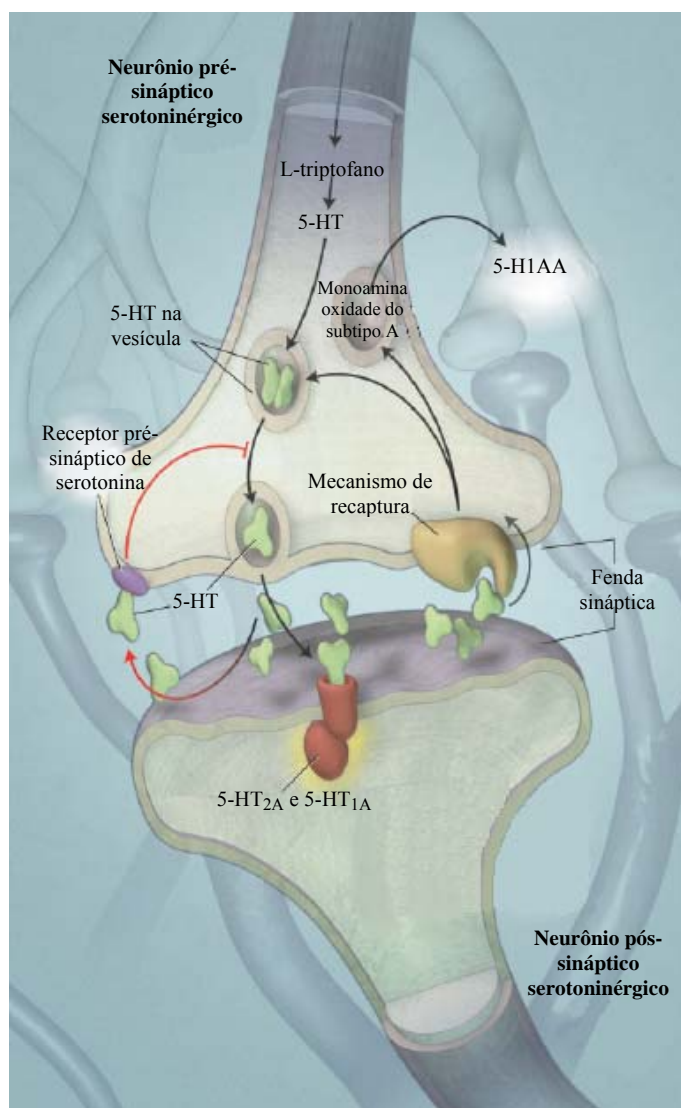


Figura 12: Biossíntese e metabolismo da serotonina
 Fonte: BOYER; SHANNON, 2005

A 5-HT, além do SNC (figura 13), é encontrada em células enterocromafins (distribuídas pelo trato gastrointestinal), nas plaquetas. A descoberta de vias de biossíntese e degradação e o interesse clínico pelos seus efeitos, levaram à hipótese de que os sintomas da síndrome carcinóide (tumores das células enterocromafins) são devido a uma produção anormal de serotonina e seus metabólitos, sendo que seu diagnóstico pode ser feito pela determinação de 5-HIAA, o principal metabólito da 5-HT, cujos níveis podem estar aumentados em até 20 vezes. Os antagonistas dos receptores 5-HT₂, como a ciproheptadina, são eficazes para o controle de alguns sintomas. Essa produção excessiva pode dar indicativos de suas ações pela observação de seus efeitos, esses pacientes por exemplo, podem apresentar comportamento psicótico semelhante aos provocados pelo LSD. (SANDERS-BUSH; MAYER, 2003; RANG, et al. 2004c).

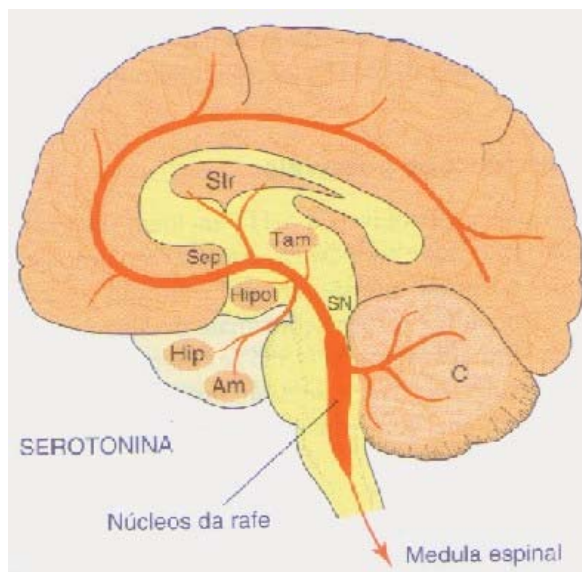


Figura 13: Vias da 5-HT no cérebro. A localização dos principais grupos de corpos celulares e tratos de fibras é mostrada em laranja. As áreas de coloração alaranjada mostram a localização das terminações serotonérgicas. (Am, núcleo amigdalóide; C, cerebelo; Hip, hipocampo; Hipot, hipotálamo; Sep, septo; SN, substância negra; Str, corpo estriado; Tam, tálamo).

Fonte: RANG, et al. 2004d, p. 549

Há sete famílias de receptores de 5-HT conhecidos (5-HT₁-5-HT₇), com pelo menos quinze subtipos (tabela 3). Os subtipos de receptores 5-HT clonados até hoje formam a maior família conhecida de receptores de neurotransmissores. A classificação dos receptores conta com similaridades e com o segundo mensageiro acoplado à ativação do receptor (NICHOLS; SANDERS-BUSH, 2001).

Tabela 3: Subtipos de receptores de serotonina

Subtipo	Transdução de sinais	Localização	Função
5-HT _{1A}	Inibição da AC	Núcleos da rafe, Hipocampo	Auto-receptora
5-HT _{1B}	Inibição da AC	Subículo, Substância negra	Auto-receptora
5-HT _{1D}	Inibição da AC	Vasos sanguíneos cranianos	Vasoconstrição
5-HT _{1E}	Inibição da AC	Córtex, Estriado	---
5-HT _{1F}	Inibição da AC	Cérebro e periferia	---
5-HT _{2A} (Receptor D)	Ativação da PLC	Plaquetas, Músculo liso, Córtex cerebral	Agregação plaquetária, Contração, Excitação neuronal
5-HT _{2B}	Ativação da PLC	Fundo gástrico	Contração
5-HT _{2C}	Ativação da PLC	Plexo coróide	---
5-HT ₃ (Receptor M)	Canal iônico operado por ligante	Nervos periféricos, Área postrema	Excitação neuronal
5-HT ₄	Ativação da AC	Hipocampo, Trato gastrointestinal	Excitação neuronal
5-HT _{5A}	Inibição da AC	Hipocampo	Desconhecida
5-HT _{5B}	Desconhecida	---	---
5-HT ₆	Inibição da AC	Estriado	Desconhecida
5-HT ₇	Inibição da AC	Hipotálamo, Intestino	Desconhecida

Nota: AC, adenilicilase; PLC, fosfolipase C;

Fonte: SANDERS-BUSH, 2003

7.2.2. ATUAÇÃO DO LSD NO RECEPTOR 5-HT_{2A}

O receptor 5-HT₂ está acoplado à proteína G e ativa a fosfolipase C (PLC), que é uma enzima de membrana que catalisa a degradação de fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) à trifosfato de inositol (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ mobiliza cálcio de estoques intracelulares, ativando a proteína calmodulina dependente de quinases, que são enzimas que fosforilam outras proteínas que regulam funções celulares. O DAG ativa a proteína quinase C (PKC). Além disso, o DAG leva à produção de ácido araquidônico, formando prostaglandinas e prostaciclina que alteram vários processos celulares (figura 14).

Os receptores 5-HT_{2A} apresentam duas conformações, com diferente afinidade por ligantes. Existe um equilíbrio entre esses dois estados. Agonistas ligam em estados de alta afinidade, estabilizam a conformação e promovem o efeito. Os chamados agonistas inversos preferem estados de baixa afinidade. Uma outra classe, os antagonistas neutros, podem se ligar nos dois estados, mas não afetam o estado de equilíbrio entre as duas conformações (NICHOLS; SANDERS-BUSH, 2001).

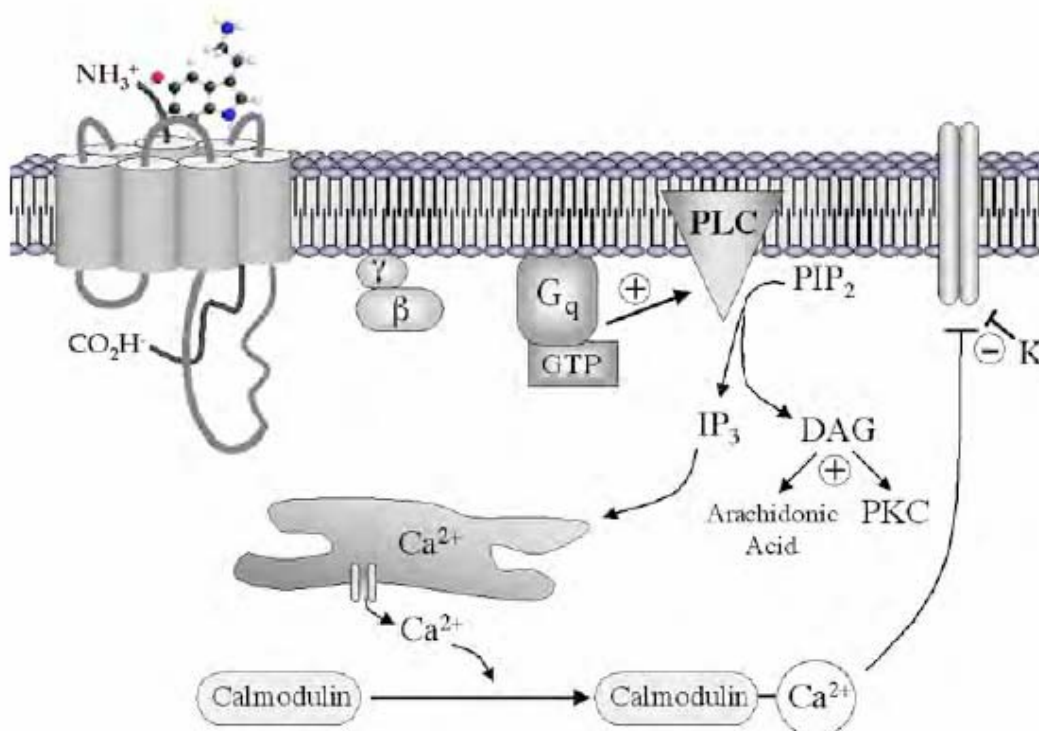


Figura 14: O receptor 5-HT₂ é acoplado à proteína G. Com a ativação, proteína G induz a PLC a hidrolisar PIP₂ a IP₃ e DAG. IP₃ leva à liberação de cálcio de estoques intracelulares enquanto o DAG leva a ativação de PKC e a formação de ácido araquidônico. O aumento de cálcio intracelular ativa a calmodulina, que fecha canais de potássio.

FONTE: NICHOLS; SANDERS-BUSH, 2001

O receptor 5-HT_{2A} encontra-se em regiões do cérebro que se acredita estar envolvidos em processos cognitivos, como no córtex pré-frontal. Também é encontrado no claustró, no músculo liso e plaquetas. No SNC, a ativação do 5-HT_{2A} leva à excitação neuronal e efeitos comportamentais, no músculo liso leva à contração e nas plaquetas, à agregação plaquetária (NICHOLS, 2004; RANG, et al. 2004c).

A primeira hipótese de que as drogas alucinógenas atuam especificamente em receptores 5-HT₂ foi proposta em 1983, baseado em estudos de discriminação de drogas em ratos que demonstram que os antagonistas do 5-HT₂, ketanserina e pirenperona, bloquearam os efeitos dos alucinógenos fenetilamina, triptamina e do LSD. Atualmente, parece haver um consenso de que o receptor 5-HT_{2A} é a chave para a ação alucinógena. Devido ao fato de que os alucinógenos têm uma ação parecida ou igual, em alguns casos até maior, nos receptores 5-HT_{2C} do que no 5-HT_{2A}, existem algumas dúvidas sobre qual deles é mais importante para o mecanismo de ação. Apesar disso, a ketanserina, um antagonista usado em muitos estudos, é claramente mais seletivo para receptores 5-HT_{2A}, e tem sido demonstrado que eles podem bloquear os efeitos alucinógenos do DOM. Também foi possível eliminar os efeitos alucinógenos do derivado anfetamínico 4-Iodo-2,5-dimetoxianfetamina (DOI), utilizando um potente antagonista do 5-HT_{2A}, o M100907. Por outro lado, o antagonista SB 200,464,

seletivo para o 5-HT_{2C}, não bloqueou os efeitos alucinógenos do DOI (SCHMIDT, et al. 1992).

Em macacos porém, os antagonistas da 5-HT_{2A} ketaserina e pinrenperona falharam em bloquear os efeitos do LSD. A mescalina, outro alucinógeno agonista dos receptores 5-HT_{2A}, também falhou em substituir o LSD. Curiosamente, o 5-MeO-DMT, uma mistura de agonista 5-HT_{1A}/5-HT₂ substituiu nos macacos, o que levou à possibilidade de que os efeitos do LSD em macacos podem ser mediados pelo 5-HT_{1A} e não pelo 5-HT₂ (NIELSEN, 1985).

Um fato muito discutido na literatura é que a afinidade do LSD por receptores 5-HT_{2A} não é única e alucinógenos anfetamínicos como o DOI e DOM são 20-30 vezes menos potentes que o LSD *in vivo*, tanto em humanos quanto em ratos. Alguns agonistas do receptor 5-HT_{2A} levam a ativação do receptor mediado pela hidrólise de fosfoinositol (PI). Se a hidrólise de PI for considerada como marcadora para a ativação do receptor, o LSD tem uma atividade intrínseca de 20-25%, comparado com a 5-HT (100%), enquanto que alucinógenos anfetamínicos típicos ou a mescalina são quase agonistas completos. Mesmo quando a liberação de ácido araquidônico é examinada como sinal da ativação do receptor 5-HT_{2A}, o LSD é um agonista fraco comparado com outros compostos. Não há evidências metabólicas que podem explicar esta diferença. Acredita-se que o LSD possa ativar outro receptor que atue em sinergismo com o 5-HT_{2A}, ou este receptor possa estar acoplado com outra via de sinalização ainda desconhecida (NICHOLS, 2004).

7.2.3. ATUAÇÃO DO LSD NO RECEPTOR 5-HT_{2C}

O receptor 5-HT_{2C} é muito semelhante ao 5-HT_{2A}. Ele se acopla à proteína G e regula a atividade da PLC, levando a produção de IP₃ e DAG. Está presente no córtex, tálamo e hipocampo. Há a hipótese de que existem vários estados de afinidades para este receptor, tal como existe para os receptores 5-HT_{2A}. Esses dois receptores são tão similares que tem sido difícil farmacologicamente, distingui-los. Existem poucos antagonistas que tem mais preferência por um do que pelo outro, e nenhum agonista com preferência por um desses dois receptores foi desenvolvido. Como no caso do receptor 5-HT_{2A}, os ligantes dos receptores 5-HT_{2C} tem sido diferenciados pela afinidade pela conformação ativa ou inativa do receptor (NICHOLS; SANDERS-BUSH, 2001).

Muitos compostos com efeitos semelhantes ao LSD em ratos mostraram mais afinidade pelos receptores 5-HT_{2C}. Foi verificado que o receptor 5-HT_{2C} é o principal subtipo dos receptores 5-HT no cérebro de ratos, e está distribuído em muitas partes do cérebro, ao

contrário do 5-HT_{2A}, presente em poucas áreas. A lisurida (figura 15), composto com similaridades estruturais ao LSD, considerado não alucinógeno em seres humanos, atua como antagonistas dos receptores 5-HT_{2C}. Sabe-se que os alucinógenos agem como potentes agonistas nestes receptores, por isso pode ser uma evidência da participação do 5-HT_{2C} nos efeitos alucinógenos, já que a lisurida não exerce esse efeito (PARKER, et al. 1998).

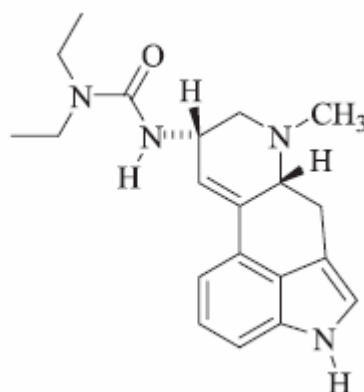


Figura 15: Lisurida
Fonte: NICHOLS, 2004

Tem sido demonstrado que alucinógenos como o LSD ativam diferentes cascatas de sinalização que a 5-HT. Por exemplo, nos receptores 5-HT_{2C}, quando a 5-HT se liga produz uma forte resposta do trifosfato de inositol, um aumento nos níveis intracelulares de cálcio e a sua própria fosforilação. O LSD produz uma resposta do trifosfato de inositol, mas não aumenta os níveis intracelulares de cálcio. Uma das possíveis conclusões é que o LSD causa diferentes efeitos da 5-HT pela ativação de diferentes cascatas. A molécula do LSD talvez produza uma conformação ligeiramente diferente no receptor quando se liga. Outra possibilidade é que a taxa de ligação e mudanças na conformação alteram a ativação das cascatas (BACKSTROM, et al. 1999)

É possível que o estímulo dos dois receptores, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, seja necessário para exercer os efeitos alucinógenos, mas a participação dos receptores 5-HT_{2C} não será resolvida até que se encontre um alucinógeno análogo, testado em seres humanos, que possua seletividade para o 5-HT_{2A} com efeitos agonistas e pouca ação no 5-HT_{2C} (NICHOLS, 2004).

7.2.4. ATUAÇÃO DO LSD NO RECEPTOR 5-HT_{1A}

Uma alta densidade de receptores 5-HT_{1A} é encontrada nos neurônios serotoninérgicos, localizados na pré-sinapse no núcleo da rafe, que funcionam como auto-receptores, detectando a concentração de 5-HT extracelular e modulando a taxa de descarga dos neurônios do núcleo da rafe. Quando ativados, os auto-receptores do 5-HT_{1A} inibem a descarga, conseqüentemente inibindo a liberação de 5-HT. O receptor 5-HT_{1A} está acoplado à família G_i/G_o de proteínas G, sendo que a ativação da G_i leva à inibição da adenililciclase (AC), uma enzima intracelular que catalisa a formação de AMP cíclico (AMPc) por ATP. A molécula AMPc é o segundo mensageiro que pode influenciar vários processos celulares, ativando quinases (figura 16). A inibição da AC, pela ativação do receptor, também leva ao fechamento de canais de cálcio, pela ativação do G_o, e abertura de canais de potássio, via subunidade βγ (NICHOLS; SANDERS-BUSH, 2001).

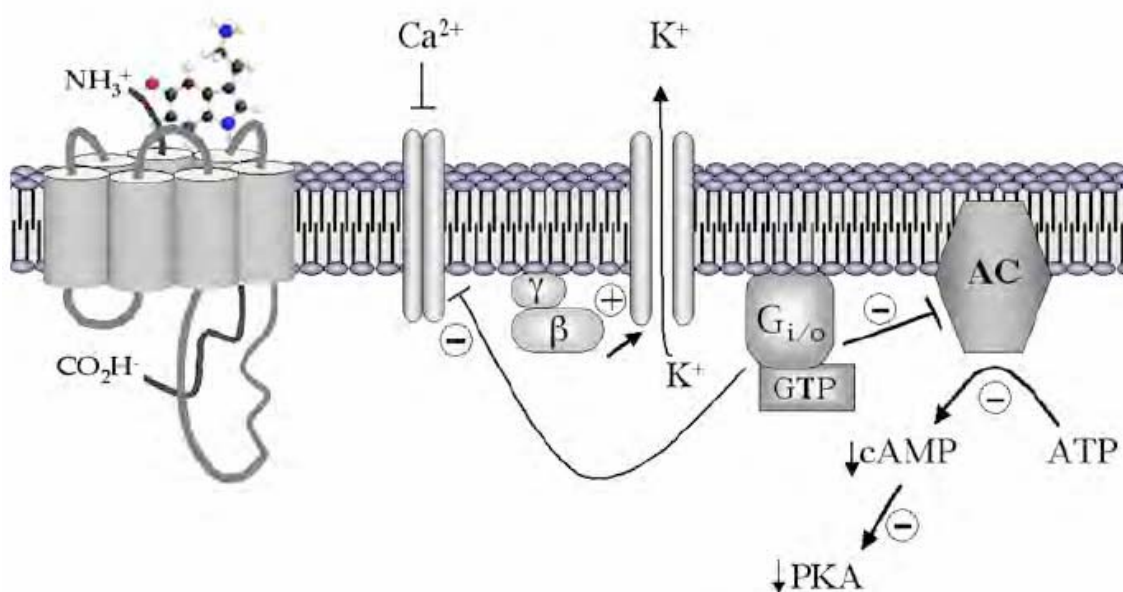


Figura 16: Receptor 5-HT_{1A} acoplado a G_i/G_o. A ativação da G_i leva à inibição da AC, e à abertura de canais do potássio pela subunidade βγ. A ativação do G_o, leva ao fechamento de canais de cálcio.

Fonte: NICHOLS; SANDERS-BUSH, 2001.

A ativação do receptor 5-HT_{2A} é necessária para o mecanismo de ação de alucinógenos, mas seus efeitos não se dão simplesmente pela ativação dos receptores serotoninérgicos, porque o excesso de serotonina por si só não produz comportamento alucinógeno. Ao invés, o excesso de serotonina produz a síndrome da serotonina que é

mediada pelo receptor 5-HT_{1A} nos neurônios dos núcleos da rafe (NICHOLS; SANDERS-BUSH, 2001).

A síndrome da serotonina se caracteriza pela hiperestimulação de receptores serotoninérgicos pós-sinápticos, podendo ocorrer tremor, hiperreflexia, espasmos musculares, diaforese, taquicardia, hipertermia e em poucos casos, delírio. O LSD é uma droga associada com a síndrome da serotonina (BOYER; SHANNON, 2005).

Sugere-se que existem interações do LSD com diferentes populações de receptores de 5-HT e que o estímulo de um subtipo de receptor pode influenciar a atividade de outro. Tem sido demonstrado que os receptores 5-HT_{2A} são influenciados pelos receptores 5-HT_{1A}. Por exemplo, a contração muscular, um comportamento tipicamente associado com o estímulo dos receptores 5-HT_{2A}, tem mostrado ser variavelmente afetado por agonistas do 5-HT_{1A}. A contração muscular induzida pela quipazina (agonista do receptor 5-HT_{2A}), é aumentada com a administração da gepirona, um agonista 5-HT_{1A}. Entretanto, os efeitos agonistas do 5-HT_{1A} no comportamento não estão totalmente esclarecidos. Porém, testes com ratos mostram que os efeitos do LSD são aumentados quando administrado um agonista do 5-HT_{1A} (buspirona, gepirona, ipsopirona). Isso suporta a idéia de que esse receptor desempenha um papel nos efeitos do LSD. Mas o exato mecanismo do aumento do efeito ainda é desconhecido (REISSIG, et al. 2005).

7.3. ATUAÇÃO DO LSD NOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

7.3.1. A DOPAMINA

A dopamina (DA) está envolvida em vários distúrbios, na sua deficiência está associada com o mal de Parkinson e com o distúrbio do déficit de atenção e no seu aumento, com a esquizofrenia. Também atua na dependência de droga e certos distúrbios endócrinos. Os neurônios dopaminérgicos formam três sistemas principais (figura 17): a via nigroestriatal, responsável por cerca de 75% da dopamina no cérebro que consiste em corpos celulares situados na substância negra, sendo que os axônios terminam no corpo estriado; a via mesolímbica/mesocortical, onde os corpos celulares estão em grupos no mesencéfalo, com fibras que se projetam para partes do sistema límbico, particularmente o núcleo accumbens e o núcleo amigdalóide; o sistema túbero-hipofisário, este grupo de neurônios seguem seu trajeto do hipotálamo ventral para a eminência média e hipófise (RANG, et al. 2004d).

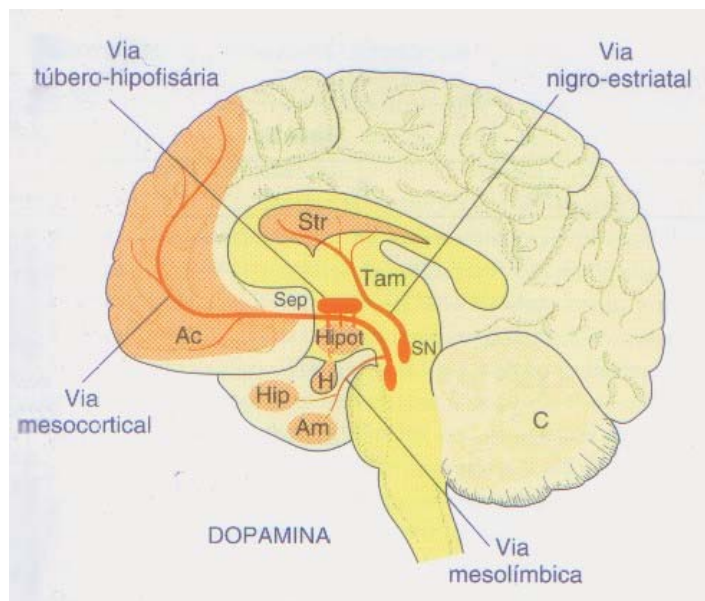


Figura 17: Vias dopaminérgicas no encéfalo. A localização dos principais grupos de corpos celulares e tratos de fibras é mostrada em laranja. As áreas de coloração alaranjada mostram a localização das terminações dopaminérgicas. (Ac, núcleo accumbens, Am, núcleo amigdalóide; C, cerebelo; H, hipófise; Hip, hipocampo; Hipot, hipotálamo; Sep, septo; SN, substância negra; Str, corpo estriado; Tam, tálamo).
Fonte: RANG, et al. 2004d, p. 544.

As duas principais categorias de subtipos de receptores dopaminérgicos são D_1 e D_2 . Os receptores do tipo D_1 incluem os receptores D_1 e D_5 , e o D_2 , incluem duas isoformas do receptor D_2 e os D_3 e D_4 . Os receptores D_2 estão envolvidos na fisiopatogenia da esquizofrenia e do mal de Parkinson (BLOOM, 2003).

7.3.2. ATUAÇÃO DO LSD NO RECEPTOR D_2

Alguns alucinógenos podem ativar vias dopaminérgicas diretamente, como o LSD, ou indiretamente, como compostos com pouca afinidade por receptores de DA. Esta ação pode ser relevante, pois compostos dopaminérgicos normalmente produzem efeitos estimulantes. Porém os estudos sobre os efeitos dopaminérgicos dos alucinógenos são escassos (GRESCH, et al. 2005).

Sabe-se que a área tegmental ventral recebe aferências serotoninérgicas do núcleo da rafe, e que o bloqueio de receptores $5-HT_{2A}$ pelo antagonista ketanserina podem despolarizar as células dopaminérgicas da área tegmental ventral. A ativação do $5-HT_{2A}$ pode afetar a liberação local dendrítica de DA e nas vias mesolímbica e mesocortical. Acredita-se que a ativação dos receptores $5-HT_{2A}$ por alucinógenos modula a atividade da DA em células da

área tegmental ventral direta ou indiretamente através de neurônios não dopaminérgicos e da liberação de DA em estruturas corticais e límbicas (PEHEK, et al. 2006).

Em 1984, Daniel X. Freedman descreveu os efeitos do LSD em humanos, em duas fases temporais. A primeira, descreveu como uma "experiência psicodélica" com características expressivas e impressionantes. A segunda, descreveu como "claramente um estado de paranóia". Esta fase tardia se desenvolve aproximadamente 4-6 h depois da administração de LSD. Freedman notou que em várias ocasiões os efeitos de alucinógenos não tinham sido estudados. Além do mais, ele comparou os efeitos psicóticos causados pela anfetamina em seres humanos com essa fase tardia, e enfatizou a possibilidade de que poderiam ser achadas pistas para entender a psicose nessa fase da intoxicação por LSD (MARONA-LEWICKA; THISTED; NICHOLS, 2005).

Através de estudo feito em ratos, verificou-se que os efeitos da primeira fase (com duração de aproximadamente 60 minutos em ratos), são devido à ação em receptores 5-HT_{2A}, onde os efeitos do LSD foram bloqueados por antagonistas do receptor 5-HT_{2A}, como o MDL 11,393 (antagonista altamente seletivo para receptores 5-HT_{2A}) e imitados por alucinógenos como psilocibina e mescalina (agonistas dos receptores 5-HT_{2A}). Entretanto, os agonistas da 5-HT_{2A} não foram eficazes em substituir o LSD nos efeitos da segunda fase (que acontece aproximadamente 60-100 minutos em ratos, depois da administração de LSD), e o antagonista do receptor 5-HT_{2A}, MDL 11,393, também não. Para comprovar a participação dos receptores dopaminérgicos nos efeitos da segunda fase, foram usados agonistas dos receptores D₂, apomorfina e quinerolana, que substituíram totalmente os efeitos do LSD na segunda fase, mas falharam em substituir na primeira. Portanto, essas evidências comprovam que os efeitos do LSD ocorrem em duas fases, sendo que a segunda é mediada pelo estímulo dos receptores D₂, o que também é consistente com a idéia de que o excesso de atividade dopaminérgica pode ser a causa da psicose (MARONA-LEWICKA; THISTED; NICHOLS, 2005; MARONA-LEWICKA; NICHOLS, 2007).

Surpreendentemente, o ecstasy, a anfetamina e a cocaína, compostos que aumentam os níveis extracelulares de dopamina, não substituíram totalmente os efeitos do LSD na segunda fase. Mais surpreendente ainda, foi que o agonista GABA-B baclofeno substituiu completamente os efeitos da segunda fase, embora um mecanismo dopaminérgico pode estar implicado, pois os receptores GABA-B são localizados em neurônios dopaminérgicos (MARONA-LEWICKA; NICHOLS, 2007).

7.4. OUTRAS AÇÕES DO LSD

Existe uma hipótese de que o LSD aumenta a transmissão glutamatérgica no córtex. Entretanto, há controvérsias sobre como um alucinógeno pode aumentar os níveis de glutamato cortical pela ativação do receptor 5-HT_{2A}. Um teste eletrofisiológico sugere que a ativação do receptor 5-HT_{2A} amplia o potencial pós-sináptico excitatório induzido pelo glutamato. Esses efeitos parecem ser mediados pela liberação de glutamato, induzido pela estimulação pré-sináptica do 5-HT_{2A}, e a subsequente ativação dos receptores α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol (AMPA), onde o glutamato age como agonista endógeno (ABISAAAB, et al. 1999).

O LSD também apresenta uma pequena afinidade por receptores α_2 adrenérgicos. Foi demonstrado que a ativação desses receptores pela clonidina potencializa as propriedades estimulatórias do LSD em ratos (NICHOLS, 2004).

8. EFEITOS DO LSD

Depois de sintetizar a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), o químico suíço Albert Hoffman absorveu acidentalmente uma pequena quantidade de LSD e passou por estranhas sensações. Resolveu fazer um experimento ingerindo cerca de 250 µg, e descreveu os efeitos provocadas pela droga:

[...] Custava-me muitíssimo falar claramente, e pedi a meu colaborador, que estava inteirado do meu experimento, que me acompanhasse até em casa. Na viagem de bicicleta - naquele momento não se podia conseguir um coche; na época do pós-guerra os automóveis estavam reservados a uns poucos privilegiados - meu estado adotou umas formas ameaçadoras. Tudo oscilava em meu campo visual, e estava distorcido como num espelho ondulado. Também tive a sensação que a bicicleta não se movia. [...] Apesar de tudo cheguei em casa são e salvo e como um último esforço pedi ao meu acompanhante que chamasse nosso médico da família e que pedisse leite aos vizinhos. Apesar de meu estado de confusão embriagada por momentos podia pensar clara e objetivamente: leite como desintoxicante não específico.

A tontura e sensação de desmaio que sentia às vezes voltaram tão fortes, que não pude me manter em pé e tive que me encostar num sofá. Minha harmonia havia agora se transformado em algo aterrador. Tudo que havia na casa estava girando, e os objetos e móveis familiares adotaram formas grotescas e ameaçadoras. Se moviam sem cessar, como animados, cheios de um desassossego interior. Apenas reconheci a vizinha que me trouxe o leite - no curso da noite bebi mais de dois litros. Não era a senhora R., e sim uma bruxa malvada e arteira com uma careta cheia de cores. Mas pior ainda que estas mudanças exteriores eram as mudanças que sentia em mim mesmo, em minha natureza íntima. Todos os meus esforços de minha vontade em deter o desmonoramento do mundo exterior e a dissolução do meu eu pareciam infrutíferos. Em mim havia penetrado um demônio e havia se apoderado do meu corpo, meus sentidos e minha alma. Levantei e gritei para me libertar dele, mas logo voltei a cair impotente no sofá. A substância que quis experimentar havia me vencido. Ela era o demônio que triunfava zombando de minha vontade. Cogitei um medo de haver enlouquecido. Havia me metido em outro mundo, em outro quarto em outro tempo. Meu corpo parecia insensível, sem vida, estranho. Estava morrendo? Era transitório? Por momentos acreditei estar fora de meu corpo e reconhecia claramente, como um observador externo, toda a tragédia de minha situação. Morrer sem me despedir da minha família... minha mulher havia viajado nesse dia com nossos três filhos para visitar seus pais em Lucerna. Entenderia alguma vez que eu não havia atuado irreflexiva e irresponsavelmente, e sim que havia experimentado com suma prudência e de nenhum modo poderia prever semelhante fim? [...] Coberto de amarga ironia que se entrecruzava com a reflexão de que esta dietilamida de ácido lisérgico que eu havia posto no mundo era a que agora me obrigava a abandoná-lo prematuramente.

Quando o médico chegou, eu havia superado o ponto mais alto da crise. Meu colaborador explicou meu experimento, pois eu mesmo ainda não estava em condições de formar uma oração coerente. Depois de haver tentado apontar meu estado físico presumidamente ameaçado de morte, o médico balançou desconcertado a cabeça, porque fora umas pupilas muito dilatadas não pode comprovar sintomas anormais. Por isso, tão pouco me administrou medicamentos, me levou ao dormitório e ficou me observando ao lado da cama. Lentamente voltava de um mundo estranho a minha realidade cotidiana familiar. O susto foi passando e deu lugar a uma sensação de felicidade e agradecimento crescentes a medida que retornavam um sentir e pensar normais e acreditava na certeza de que havia escapado definitivamente do perigo da loucura.

Agora comecei a gozar pouco a pouco de um indescritível jogo de cores e formas que se prolongavam por trás de meus olhos fechados. Penetravam em mim umas formações coloridas, fantásticas, que mudavam como um caleidoscópio, em círculos e espirais, que se abriam e fechavam, se movendo em muitas cores, reordenando-se e entrecruzando-se em um fluxo incessante. O mais estranho é que todas as percepções acústicas, como o ruído de uma maçaneta ou de um automóvel que passava, se transformavam em sensações ópticas. Cada som gerava sua imagem correspondente em forma e cor. [...] Logo dormi exausto e despertei pela manhã seguinte reanimado e com a cabeça tranqüila, apesar de fisicamente ainda um pouco cansado. Percorreu-me uma sensação de bem-estar e vida nova. O café da manhã tinha um sabor muito bom, um verdadeiro prazer. Quando mais tarde saí para o jardim, naquela hora, depois de uma chuva de primavera, brilhava o sol, tudo brilhava e refulgia uma luz viva. O mundo parecia recém criado. Todos os meus sentidos vibravam em um estado de máxima sensibilidade que se manteve por todo o dia (HOFFMAN, 1991a, p. 31-33, tradução nossa).

8.1. EFEITOS FÍSICOS

Doses de 30 µg de LSD administradas a um indivíduo não psicótico, podem produzir mudanças que induzem a náuseas, salivação, lacrimejamento, tremor, fraqueza muscular, midríase, hipertensão, taquicardia, hiperreflexia, hipertermia, ataxia leve e rubor facial. Em doses de 0,5-2,0 µg/kg, ocorrem vertigem, fraqueza, sonolência, náusea e parestesias. A duração dos efeitos fisiológicos é bem menor do que a das alterações psicológicas induzidas pela droga (GRAEFF, 1989; TRNKA; PERRY, 2005).

8.2. EFEITOS PSICOLÓGICOS

O LSD causa visões fantásticas, coloridas e com significados fantásticos. Os objetos externos podem parecer alterados em sua forma, com a intensidade da cor acentuada e sons podem se tornar muito intensos. Podem ocorrer interferências entre as diferentes modalidades sensoriais, como "ouvir luzes" ou "ver sons coloridos". O significado subjetivo da percepção pode se tornar mais profundo, sendo que objetos e situações corriqueiras podem parecer extraordinárias ao usuário. Ocorrem mudanças na percepção do tempo, horas por exemplo, podem parecer minutos. A percepção da forma do corpo e dos limites da personalidade pode flutuar (despersonalização), o usuário perde o sentido de identidade, se divide entre aquele que experimenta os efeitos subjetivos e aquele que retém o juízo crítico da situação, o expectador. Em doses maiores, o indivíduo pode experimentar uma total perda da noção de realidade, vivendo unicamente o mundo criado pela sua consciência alterada. A habilidade para cálculos e para raciocínio lógico é prejudicada (GRAEFF, 1989).

Vários estados de humor podem se apresentar ao mesmo tempo, mas a euforia tende a predominar. O indivíduo pode perceber uma alteração na forma ou tamanho dos objetos (macropsia ou micropsia). Pode ser difícil para o usuário encontrar a fonte de sons, e pode estar hipervigilante ou retraído ou pode alternar entre os dois estados. Durante a "viagem", pensamentos e memórias podem surgir inesperadamente. O humor é variável, e pode passar de uma depressão à euforia, ou elevação do medo e pânico. Se não ocorrer ataque de pânico, uma sensação de desapego e convicção de que está sob controle podem aparecer. O indivíduo continua com a habilidade de responder a interações de algum observador. Ocorre também aumento da libido. (TRNKA; PERRY, 2005).

8.2.1. VIAGENS RUINS

"Viagem ruim" é um termo empregado por usuários, que descreve efeitos adversos do LSD como reações agudas de pânico, sentimento de perda de controle, distorções da imagem do corpo, alucinações bizarras e aterrorizantes, medo da loucura e da morte, desespero e tendência suicida. A "viagem ruim" pode levar a distúrbios mentais mais persistentes e ao comportamento violento e o usuário pode se machucar de forma severa. Podem ocorrer também alguns sintomas físicos como suor, palpitação, náuseas e parestesias (CAZENAVE, 1996, RANG, et al. 2004b).

Na tentativa de encontrar a etiologia dessa reação adversa ao LSD, 25 pessoas internadas num hospital psiquiátrico com a "viagem ruim" foram comparadas com 25 usuários frequentes de LSD em doses de 250-1000 µg de uma a três vezes por semana por 18 meses, que não apresentaram essa reação adversa. Analisando diferenças de idade, sexo, estado civil, filhos, ocupação, religião, antecedentes criminais, nível de escolaridade, histórico de doenças psiquiátricas e de abuso de outras drogas, concluiu-se que não há nenhum fator isolado que possa provocar ou impedir os efeitos adversos ao LSD. O experimento sugeriu que fatores psicológicos e sociais possam não ser essenciais para o desenvolvimento das chamadas viagens ruins (UNGERLEIDER; FISHER; FULLER, 1968).

8.2.1.1. TRATAMENTO

No tratamento da "viagem ruim", deve-se conduzir o paciente à diminuição da ansiedade, ao relaxamento e levá-lo a um lugar seguro onde não possa machucar os outros e a si mesmo. O paciente deve ser mantido quieto, confortável e livre de estímulos. Um psiquiatra

ou enfermeira deve assegurar ao paciente de que nenhum dano mental ocorreu a ele e que o efeito da droga irá desaparecer gradualmente. O paciente não deve ser deixado sozinho, um amigo ou parente calmo deve ficar com ele (STRASSMAN, 1984).

Sintomas de maior intensidade podem ser controlados com benzodiazepínicos, como o diazepam 10 mg por via oral , repetindo se necessário ou midazolam 15 mg intramuscular, nas agitações (RIBEIRO, 2007).

Comportamentos violentos e agressivos podem requerer contenção mecânica porém, deve ser evitada pois pode acentuar ansiedade a paranóia. Há dois casos de falência renal aguda, relatados depois do paciente ser colocado em camisa de força. Rabdomiólise (danos na musculatura esquelética), apareceu resultante da combinação de contenção severa e movimentos violentos induzidos pelo LSD. De qualquer forma, deve-se ter um procedimento para evitar que o paciente machuque os outros e a si mesmo. Um tratamento chamado ARRRT (tabela 4) pode ser usado para paciente com "viagens ruins", e normalmente é efetivo (TRNKA; PERRY, 2005).

Tabela 4: Procedimento ARRRT, tratamento para "viagens ruins"

A (<i>acceptance</i>) aceitação	Primeiro deve-se ganhar a confiança do paciente.
R (<i>reduction of stimuli</i>) redução do estímulo	Levar o paciente para um ambiente quieto e não ameaçador.
R (<i>reassurance</i>) reassegurar	Explicar ao paciente que ele está experimentando uma "viagem ruim" e assegurá-lo de que está em um ambiente seguro, entre pessoas seguras, e que ele ficará bem.
R (<i>rest</i>) descanso	Ajudar o paciente a relaxar utilizando técnicas de redução de estresse que promova calma.
T (<i>talk-down</i>) conversar com calma	Conversar pacificamente, sobre assuntos não ameaçadores com o usuário, evitando qualquer tema que gere mais ansiedade e reações fortes.

Fonte: TRNKA; PERRY, 2005

8.2.2. FLASHBACKS

O *flashback* é uma reação adversa em consequência do uso de LSD. Em essência, o *flashback* é quando o indivíduo experimenta um ou mais efeitos induzidos pelo alucinógeno, após o término do efeito decorrente do uso da droga, reaparece com mais frequência com sintomas visuais e pode ir e vir por meses e em alguns casos, por anos (NICHOLS, 2004).

O *flashback* é reconhecido pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4º Edição (DSM-IV) como distúrbio perceptivo persistente dos alucinógenos (DPPA). Os novos critérios para definir o DPPA foram definidos em 1994 pela Associação Americana de Psiquiatria (APA), e são eles: a repetição da experiência, seguida do término do uso de um alucinógeno, de um ou mais sintomas de percepção que foram experimentados quando intoxicado pelo alucinógeno (alucinações geométricas, falsa percepção de movimento nos campos visuais periféricos, flashes de cor, cores intensificadas, rastros de imagens de objetos se movendo, imagens atrasadas, halos em volta de objetos, alteração no tamanho dos objetos: macropsia, quando maior e micropsia, quando menor); os sintomas do primeiro critério causam um sofrimento clinicamente significativo ou estragos sociais, ocupacionais, ou outras áreas importantes; os sintomas não são devidos a uma condição médica (lesões anatômicas e infecções cerebrais, epilepsia) e não são vinculados a outra desordem mental (delírio, demência, esquizofrenia) ou alucinações hipnopômica, que são alucinações que ocorrem no momento de despertar (MYERS; WATKINS; CARTER, 1998).

Foi feita uma análise de casos ocorridos entre 1955 e 2001 (tabela 5), utilizando os novos critérios que definem o *flashback* como DPPA. Conclui-se que em muitos casos o termo *flashback* foi usado de forma desnecessária, pois incluía ataques de pânico, psicoses, mudanças de humor, despersonalização, dissociação e experiências místicas e de transcendência. Verificou-se que aparentemente usuários de LSD de forma ilícita, apresentam maior chance de ter DPPA do que pessoas que usaram em pesquisas terapêuticas. Essa diferença foi atribuída ao fato de que os pacientes experimentais são preparados e acompanhados por profissionais e recebem doses conhecidas e uma substância de qualidade. As informações em estudos anteriores não são suficientes para determinar verdadeiramente a presença de DPPA, tornando difícil correlacionar a intoxicação por alucinógenos com outras patologias presentes (HALPERN; POPE, 2002).

Tabela 5: Pesquisa de flashbacks induzidos por alucinógenos

Amostra	Alucinógeno ingerida/dose/n.º de vezes usado	Outras drogas ingeridas	Casos com FB	Natureza do FB	Evidência de uma explicação alternativa		
					Outras drogas	Doença psiquiátrica observada	Outras patologias
8 pacientes	LSD/50-500µg/ND	ND	8	R (V)	ND	Pacientes psiquiátricos	ND
5000 identificados na análise de 44 investigações	LSD/25-1500µg/1-80; Mescalina/200-1200 mg/ND	ND	4	ND	ND	Pacientes psiquiátricos primários	ND
34 pacientes psiquiátricos internos	LSD/200-400µg/1-100+	AI/Am/B/M J	11	P/R (V)ND	ND	Todos pacientes psiquiátricos; 11 com psicose	ND
31 membros da comunidade de usuários de droga	LSD/ND/3-15+/em 25 casos; sem uso de LSD em 6 casos	Am/B/MJ	8	P/R	Sim	8 pacientes esquizofrênicos; 15 com outro diagnóstico	ND
20 usuários de LSD	LSD/300-1200µg/8-250	Am/MJ/N	11	P/R	ND	Sem psicose ou doenças orgânicas	ND
431 recrutas da Força Aérea dos EUA que admitiram usar droga	LSD/ND/1+	Am e B (14%)/N (16%)/ MJ	94	R	Sim	Fingindo estar doente e psicose	ND
247 pessoas que receberam LSD em pesquisa ou psicoterapia	LSD/25-700µg/0-20+;	AI/Am/C/M J/O/S/T	5	R	Não	50% em psicoterapia; 32 hospitalizados	ND
8 prisioneiros militares	LSD/ND/2+	ND	8	P/R	ND	3 com desordens de personalidade	ND
2001 pessoas do exército dos EUA	ND	Am/B/MJ/O	95	ND	Sim	ND	ND
44 estudantes	LSD/ND/ND	ND	22	P/R (V)	Sim	Alguns com tratamento mental	Não
32 usuários de alucinógenos	LSD/ND/150 em média	ND	16	ND	ND	Nenhuma	ND
91 internos com abuso de droga	LSD/ND/1-100+ em 65 casos	AI/Am/O/M J	53	P/R	Sim	Todos eram internos psiquiátricos	ND
483 homens usuários de droga	LSD/ND/ND em 235 casos	MJ (92%)	64	ND	ND	ND	Não
87 estudantes	LSD/ND/ND em 63 casos	ND	34	P/R (V)	Sim	ND	Não
280 soldados dos EUA, inaptos para o serviço militar	LSD/ND/ND em 179 casos	AI/B/C/I/MJ /O	146	R	Sim	ND	Não
123 pacientes psiquiátricos e alguns funcionários	LSD/100 µg/ND; mescalina/ND/ND	AI/C/MJ/N/ S	86	P/R	Sim	Maioria eram pacientes psiquiátricos	Sim
29 usuários de várias drogas hospitalizados	LSD/ND/ND	ND	15	P (V)	ND	ND	ND
44 pacientes que receberam alta com HDDP	LSD/ND/1-871	ND	44	P/R	ND	ND	Sim
110 alcoólicos em tratamento	LSD/ND/1-100+	AI	27	ND	ND	Todos alcoólicos	ND

8 pacientes que receberam alta, reclamando de DPPA	LSD/ND/ND	S	8	R	Sim	Todos com desordens pelo uso de várias substâncias	Não
--	-----------	---	---	---	-----	--	-----

Al: álcool; Am: anfetamina; B: barbitúricos; C: cocaína; FB: flashback; I: inalantes; MJ: cannabis; N: narcóticos; ND: não determinado; O: opióides; P: sintoma persistiu além de um mês; R: sintoma descrito como repetição da experiência da intoxicação por alucinógeno; S: sedativo/hipnóticos; T: tabaco; (V): variável: sintomas persistiram por mais de um mês em algumas pessoas ou os sintomas foram apenas parcialmente descritos como a repetição da intoxicação por alucinógeno; %: porcentagem de pessoas que relataram uso ativo de droga. Fonte: HALPERN; POPE, 2002.

A ingestão crônica de LSD é associada com falhas na função visual. Vários estudos demonstram uma queda crítica do número de vezes que o indivíduo pisca, redução da sensibilidade a luz durante a adaptação ao escuro, curtas repostas visuais e uma desinibição isolada da área occipital (área localizada na parte de trás e inferior do cérebro, relacionada com o processamento visual) com os olhos fechados. A palinopsia (distúrbio visual que causa imagens persistentes, mesmo depois do estímulo correspondente ter passado) pode se apresentar em pacientes com histórico de uso de LSD (TRNKA; PERRY, 2005).

Num estudo com 38 pacientes com DPPA com média de 9,7 anos de alucinações visuais persistentes, através de exames de eletroencefalograma, verificou-se um aumento da atividade occipital nesses pacientes, particularmente quando estão com os olhos fechados, onde havia uma facilitação para alucinações e ilusões. Argumenta-se que os sintomas visuais do DPPA são intensificados pelos olhos fechados devido à redução de sinais ambientais, e a conversão de barulhos feita pelo cérebro em sinais visuais. Este fato reforça a idéia de que mudanças nos processos visuais cerebrais são responsáveis pelos sintomas visuais do DPPA (ABRAHAM; DUFFY, 2001).

Existem vários fatores que podem precipitar os *flashbacks* causados pelo uso de LSD (tabela 6). Em uma pesquisa feita com 70 pacientes, o fator mais comum foi a entrada em lugares escuros por apenas alguns minutos ou mais, representando 16% dos relatos. Uma vez fechado, o paciente descreve uma variedade de distúrbios, sendo mais comum as alucinações geométricas. A intenção, 14% dos relatos, também é comum, e ocorre quando o paciente intencionalmente induz aberrações visuais por olhar fixamente para uma parede vazia ou um quadro-negro (ABRAHAM, 1983).

Tabela 6: Frequência de relatos de precipitação de distúrbios visuais

Tipo de agente	N.º de Relatos (N=70)	%
Entrada em ambiente escuro	11	16
Intenção	10	14
Maconha	10	14
Fenotiazidas	9	13
Ansiedade	8	11
Fadiga	8	11
Anfetaminas	6	9
Álcool	5	7
Pontos luminosos com os olhos fechados	5	7
Exercícios	4	6
Retirada do álcool	2	3
Drogas antiparkinsonianas	2	3
Remédios para resfriado	2	3
Antidepressivos	1	1
Retirada de barbitúricos	1	1
Diazepam	1	1
Barulho	1	1
Relação sexual	1	1

Fonte: ABRAHAM, 1983.

8.2.2.1. TRATAMENTO

O tratamento para DPPA pode aliviar os sintomas, fazendo com que o indivíduo possa voltar às suas funções normalmente, mas não traz a cura. A maioria dos pacientes precisa de tratamento por longo período. A droga deve ser dada dois meses antes como teste, antes de ser considerada efetiva. Doses baixas de clonidina (0,05-0,075 mg/dia) parece ser a melhor escolha para tratamento. Antagonistas dos receptores dopaminérgicos tem mostrado eficácia para o tratamento de DPPA. A perfenazina é considerada melhor escolha que o haloperidol e trifluoroperazina, porque há melhor adesão pelo paciente devido aos efeitos adversos (TRNKA; PERRY, 2005).

A clonidina foi efetiva em um experimento com um homem de 25 anos, com histórico de abuso de benzodiazepínicos, 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA, ecstasy), LSD e maconha, sem nenhum histórico médico ou psiquiátrico relevante. O paciente estava sendo

incomodado por *flashbacks* de flashes de cores, rastros de imagens de objetos em movimento e distorção da imagem do corpo. O paciente aceitou se tratar com 0,025 mg de clonidina, três vezes ao dia. Após um mês de tratamento ele descreveu um aumento considerável no número de *flashbacks* e de ansiedade. Nos dois meses seguintes, os sintomas desapareceram completamente, encerrando o tratamento com clonidina. Ele ficou livre de sintomas nos seis meses que se seguiram. A clonidina apresentou efeitos colaterais mínimos e nenhum potencial de abuso, por isso sugeriu-se que a clonidina pode ser uma boa opção para certos pacientes com DPPA.

Existe a hipótese de que o despertar repentino, pesadelos traumáticos, e *flashbacks* observados na síndrome do estresse pós-traumático (SEPT) são relacionados com um longo período de potencialização das vias do *locus cerelus*. A clonidina suprime a atividade do *locus cerelus* e reduz a atividade adrenérgica, e parece ajudar o tratamento do SEPT. Acredita-se que o *flashback* devido ao uso de LSD e o *flashback* devido ao SEPT, podem estar associados à excessiva atividade neuronal simpática, e a clonidina possa aliviar essa condição (LERNER, 1998).

A administração crônica da sertralina, um antidepressivo inibidor seletivo da recaptura de serotonina (ISRS), demonstrou ser efetiva para um tratamento de DPPA. Um estudante de 22 anos apresentou sintomas de DPPA seis meses após parar o uso de LSD, depois de ter usado por 8 meses em doses de 1000-1800 µg pelo menos duas vezes por semana. Iniciou um tratamento com 25 mg de sertralina, e a dosagem era aumentada aos poucos. Nos primeiros dias, os distúrbios visuais aumentaram. Em um mês a dose atingiu 100 mg, os distúrbios diminuíram e depois desapareceram. Tem sido demonstrado que a sertralina reduz as respostas fisiológicas típicas de agonistas dos receptores 5-HT₂ quando administrados por mais de duas semanas. Alguns usuários de LSD que tomavam antidepressivos serotoninérgicos, descobriram que o uso crônico desses antidepressivos atenuava os efeitos subjetivos do LSD. Essa é uma hipótese de que o DPPA pode ser mediado pelas vias serotoninérgicas. A dessensibilização dos receptores 5-HT₂, provocados pela administração crônica de ISRS's, pode ter gerado tolerância nesse paciente aos efeitos remotos do LSD (YOUNG, 1997).

Benzodiazepínicos, principalmente clonazepam, têm tido sucesso em diminuir ansiedade, tensão, insônia e sintomas intelectuais do DPPA. Um grupo de 16 indivíduos tratados com clonazepam apresentou melhoras após 8 meses de tratamento. Entretanto, esses medicamentos não são a primeira escolha, devido ao seu potencial de abuso. Tratamentos com opióides e fenitoína também tem obtido sucesso no tratamento de DPPA. A risperidona não

deve ser usada, porque tem sido demonstrado que ela aumenta a reação de pânico e sintomas visuais. Este efeito tem sido atribuído aos efeitos da risperidona nos receptores 5-HT₂. As fenotiazidas são usadas freqüentemente em tratamentos de emergência em pacientes agitados ou descontrolados, para o diagnóstico poder ser estabelecido. Entretanto, as fenotiazidas, especialmente a clorpromazina e a tioridazina, podem induzir à hipotensão severa e aumentar os efeitos tóxicos das drogas anticolinérgicas caso tenham sido ingeridas concomitantemente com LSD (TRNKA; PERRY, 2005).

Vários estudos foram feitos para o tratamento de DPPA (tabela 7), com várias classes de medicamentos diferentes (HALPERN; POPE, 2002).

Tabela 7: Relatos de tratamentos psicofarmacológicos do DPPA

Ano	N.º de indivíduos que melhoraram/ total	Medicamento
1971	7/8	Haloperidol
1971	2/2	Difenildantoína
1972	1/1	Trifluoroperazina
1983	1/1	Barbitúricos
1983	8/9	Benzodiazepínicos
1983	2/2	Narcóticos
1984	1/1	Carbamazepina
1997	1/1	Sertralina
1997	1/1	Naltrexona
1998 e 2000	9/11	Clonidina
2001	1/1	Olanzapina + Fluoxetina
2001	2/2	Benzodiazepínicos

Fonte: HALPERN; POPE, 2002

De 22 pacientes com DPPA, apresentando distúrbios visuais, 9 receberam benzodiazepínicos e 8 relataram redução da intensidade e freqüência de distúrbios visuais. Dos 12 que receberam fenotiazidas, 11 descreveram uma exacerbação dos efeitos visuais. Narcóticos aumentaram os distúrbios em 2 casos, óculos escuros em 2, barbitúricos em 1 e álcool em 1 caso (ABRAHAM, 1983).

8.2.3. PSICOSE LISÉRGICA

A psicose é um estado anormal de funcionamento psíquico. O aspecto central da psicose é a perda do contato com a realidade, dependendo da intensidade. Os psicóticos quando não estão em crise, zelam pelo seu bem-estar, alimentam-se, evitam machucar-se, têm interesse sexual, estabelecem contato com pessoas reais. Isto tudo é indício da existência de um relacionamento com o mundo real. A psicose propriamente dita começa a partir do ponto em que o paciente relaciona-se com objetos e coisas que não existem no nosso mundo. Modifica seus planos, suas idéias, suas convicções, seu comportamento por causa de idéias absurdas, incompreensíveis, ao mesmo tempo em que a realidade clara e patente significa pouco ou nada para o paciente. Um psicótico pode por exemplo, sem motivo aparente cismar que o vizinho de baixo está fazendo macumba para ele morrer, mesmo sabendo que no apartamento de baixo não mora ninguém. A cisma nesse caso pertence ao mundo psicótico e a informação aceita de que ninguém mora lá é o contato com o mundo real. No nosso ponto de vista são dados conflitantes, para um psicótico não são, talvez ele não saiba explicar como um vizinho que não está lá pode fazer macumba para ele, mas a explicação de como isso acontece é irrelevante. O psicótico vive num mundo onde a realidade é outra, inatingível por nós ou mesmo por outros psicóticos, mas vive simultaneamente neste mundo real. A psicose é um dos sintomas da esquizofrenia (PSICOSITE, 2004).

O LSD pode causar o começo de uma psicose ou depressão, que pode até levar ao suicídio. Estima-se que a incidência de psicose induzida por LSD seja de 8 em cada 10.000 pessoas. Aparentemente, os alucinógenos não são capazes de produzir doença em pessoas emocionalmente saudáveis, mas esses problemas parecem ser precipitados em indivíduos predispostos (NICHOLS, 2004).

A teoria dopaminérgica para explicar a causa da esquizofrenia tem base em dados farmacológicos em seres humanos e em animais. A anfetamina causa liberação de dopamina no cérebro e pode produzir um comportamento bem semelhante ao da esquizofrenia. Experimentos em animais também mostram padrões de comportamentos que lembram comportamentos repetitivos vistos em pacientes esquizofrênicos. Agonistas do receptor D₂ (como a apomorfina e bromocriptina), podem exacerbar os sintomas de pacientes esquizofrênicos, e antagonistas dopaminérgicos são eficazes no controle da doença. Estudos clínicos mostram que a eficácia de antipsicóticos é alcançada quando há a ocupação de aproximadamente 80% dos receptores D₂. Um estudo feito em ratos comprova que os efeitos do LSD ocorrem em duas fases, sendo a segunda mediada pelo estímulo de receptores D₂.

Esta é uma fase tardia e psicótica, consistente com a idéia de que o excesso de atividade dopaminérgica pode ser a causa da psicose. Os efeitos da primeira fase se dão predominantemente pela ação em receptores 5-HT_{2A} (MARONA-LEWICKA; THISTED; NICHOLS, 2005; RANG, et al. 2004a).

Alguns acreditam que a psicose devido ao uso do LSD é um fenômeno totalmente separado da esquizofrenia. Outros especulam que a droga desmascara uma esquizofrenia latente, enquanto outros acreditam que a ingestão de LSD apenas coincide com a esquizofrenia (TRNKA; PERRY, 2005).

Um estudo foi feito comparando 15 pacientes que desenvolveram psicose ingerindo LSD por um ano e com 114 pacientes esquizofrênicos. Verificaram que 38% dos pacientes esquizofrênicos tinham histórico familiar, enquanto que nenhum dos usuários de LSD apresentaram histórico familiar de psicose. Os pacientes com psicose pelo LSD apresentavam menos alucinações auditivas, mais ilusões visuais e mais erros de interpretação auditivas que os pacientes com esquizofrenia (NICHOLS, 2004).

Em uma comparação feita de resultados de uma entrevista com 20 usuários de LSD e 20 esquizofrênicos, alucinações visuais foram descritas por 60% do grupo de LSD e 24% do grupo de esquizofrênicos. Surpreendentemente, alucinações auditivas foram relatadas por 30% dos pacientes com LSD e apenas 5% dos pacientes esquizofrênicos. Não houve diferenças de desordens de pensamento entre os dois grupos. Também não houve diferenças entre os dois grupos no que diz respeito à função motora, mudanças na memória ou sensibilidade. Dos usuários de LSD, 70% descreveram sentimentos de felicidade e elevação, enquanto que 30%, sentiram tristeza ou depressão. Por outro lado, 25% dos esquizofrênicos disseram estar tristes ou depressivos, 25% ansiosos, 30% felizes e 20% descreveram indiferença ou monotonia como seu estado predominante. Assim, as diferenças significantes entre psicose por LSD e esquizofrenia parecem ser na natureza afetiva e na incidência de alucinações (YOUNG, 1974).

Analisando o histórico familiar e curso da doença de 52 pacientes com psicose induzida pelo LSD, verificaram 29 esquizofrênicos. O estudo sugere que a psicose por LSD pode induzir à esquizofrenia em indivíduos vulneráveis à droga e a psicose. Sugere-se também que o LSD possa acelerar o início da esquizofrenia. Em 26 usuários de drogas alucinógenas observaram sintomas do começo de esquizofrenia e precisaram ser hospitalizadas significativamente antes de não usuários (os usuários de alucinógenos, iniciaram a doença em média com 16,5 anos, enquanto que os não usuários com média de 18,4 anos). Em outro experimento porém, não foi encontrado esse mesmo dado. Em estudo

com 37 esquizofrênicos crônicos que usaram LSD antes do início da doença e com outros 37 que não usaram a droga, não havia grandes diferenças entre as idades do início da doença, com média de 16,7 anos para usuários e 17 para não usuários (TRNKA; PERRY, 2005).

Foram analisados 19 pacientes com psicose gerada pelo LSD, sem histórico familiar de psicose ou de tratamentos psiquiátricos. Havia possibilidade de que eles tinham desordens de personalidade pela observação do passado deles, com longos períodos desempregados, criminalidade, violência incontrolável e, em muitos casos, uma queda no padrão social. Porém, não pode ser excluída a possibilidade de que as mudanças no estilo de vida foram provocadas pelo uso de droga e não por uma verdadeira desordem de personalidade (DEWHURST; HATRICK, 1972).

Em junho de 1967 foram revisadas 225 reações adversas causadas pelo LSD. Dentre elas, haviam 142 casos de reações psicóticas prolongadas, com delusões paranóicas, alucinações e um medo impressionante. A maioria desses casos precisou de tratamento com tranqüilizantes e hospitalização de alguns dias ou até por vários anos. Dessas 142 pessoas, 27 tomaram LSD sem supervisão ou seja, sem intuito de fazer um experimento ou terapia. Aparentemente, a maioria dos pacientes que tiveram psicose já tinha um histórico de distúrbios mentais, muitos não poderiam ser diagnosticados como psicóticos, mas acredita-se que o LSD precipitou a psicose nesses casos (SMART; BATEMAN, 1967).

8.2.3.1. TRATAMENTO

Antipsicóticos podem ser usados. A clorpromazina parece ser o medicamento mais efetivo para tratar a psicose induzida pelo LSD. O haloperidol, 5 mg intramuscular, também pode ser usado. Diazepam e flufenazina são relativamente ineficazes (PRADHAN; HOLLISTER, 1977; RIBEIRO, 2007).

8.2.4. CASOS DE INTOXICAÇÃO POR LSD

Um caso de intoxicação por LSD ocorreu em 1972 nos Estados Unidos. Quatro mulheres e quatro homens, depois de um jantar, inalaram uma pequena quantidade de cocaína e um outro pó branco que acreditavam ser cocaína. Dez minutos depois foram admitidos na emergência do hospital com vários sinais de intoxicação (tabela 8). Os dados laboratoriais mostraram valores normais ou negativos para glicose sanguínea, níveis de sódio, potássio e bicarbonato no soro, hemoglobina, contagem de plaquetas, tempo de protrombina, tempo de

tromboplastina parcial e eletrocardiograma. Em três pacientes, as funções renais e hepáticas estavam normais. Os cuidados incluíram assistência respiratória, cobertores hipotérmicos, e a administração de antibióticos e corticosteróides se indicado. O sangramento foi leve e cessou dentro de 4-6 horas. Todos estavam normais em 12 horas e foram dispensados do hospital 48 horas depois da admissão.

Tabela 8: Manifestações clínicas de uma overdose massiva por LSD em 8 pacientes

n.º do paciente	Idade sexo	Pressão Arterial (mmHg)	Respira- ções/ minuto	Batidas/ minuto (pulso)	Temperatura (°C)	Pupilas (mm)	Sangra- mento	Outros
1	20 ♀	130/90	6	120	40,0	8	+	Coma, parada respiratória
2	19 ♀	130/30	33	200	41,7	7	+	Coma, parada respiratória, diarréia
3	28 ♀	160/60	24	150	37,5	8	-	Distonia dos movimentos e diarréia
4	33 ♀	110/70	9	110	36,7	8	+	Coma, parada respiratória, aspição
5	39 ♂	130/80	20	120	38,2	7	-	Coma, aspição
6	29 ♂	230/130	30	112	37,1	6	-	Coma, aspição
7	28 ♂	130/80	20	170	37	6	-	Hiperativo, psicótico, alucinando
8	28 ♂	190/95	20	120	39,1	7	+	Hiperativo, psicótico, alucinando

Fonte: KLOCK; BOERNER; BECKER, 1975

Para obter os dados toxicológicos, foram usadas amostras de sangue, urina, conteúdo estomacal, obtidos de 7 pacientes no momento da admissão (tabela 9). Foram confiscados 208 mg de um pó branco, identificada como tartarato de dietilamida de ácido lisérgico, com teor de 80-90%. A quantidade que esses pacientes possam ter ingerido não foi calculada, mas pelos efeitos clínicos, concluíram que eles possam ter chegado perto de uma dose letal, que acredita-se ser aproximadamente 14.000 µg para um indivíduo adulto (KLOCK; BOERNER; BECKER, 1975).

Tabela 9: Dados toxicológicos obtidos em 7 pacientes com overdose por LSD severa

n.º do paciente	Sangue		Urina		Conteúdo estomacal
	Etanol %	Cocaína* µg/mL	LSD ng/mL	Cocaína* µg/mL	LSD mg/100mL
1	0	0	NT	0	7,0
2	0,08	0	NT	1,3	NT
3	0	0	26,0	10,0	NT
4	NT	NT	NT	NT	1,2
5	0	0	6,6	0	< 1 mg
6	4	0	11,6	0	NT
7	0,02	0	2,1	NT	3,1

NT: não testado

* : medido como benzoilecgonina, metabólito da cocaína

Fonte: KLOCK; BOERNER; BECKER, 1975.

Em 1975, um homem foi visto apresentando um comportamento bizarro e achado morto num armazém um mês depois. Na autópsia, um alto nível de LSD (0,312 mg/dL) foi achado no fígado e não havia sinal de nenhuma outra droga. A causa da morte nunca foi confirmada, mas foi considerada a hipótese da morte ser devido à intoxicação por LSD. O LD-50 do LSD varia de acordo com a espécie de mamíferos. Em gatos, 1 mg/kg produz um nível no fígado de 0,67 µg/g. Por isso, acredita-se que este homem recebeu uma dose de aproximadamente 320 mg, sendo que esta quantidade é de 800-1600 vezes maior do que dose normalmente utilizada (GRIGGS; WARD, 1977).

Houve um caso em 1985, onde um homem de 25 anos morreu 16 horas depois de dar entrada no hospital, e a causa da morte foi atribuída como envenenamento por LSD. A análise toxicológica foi feita por teste de radioimunoensaio, e foram encontrados 14,4 ng/mL de LSD em amostras de soro *ante-mortem*, 14,8 ng/ml em plasma *ante-mortem*, 4,8 ng/ml em sangue *post-mortem*, 55,2 ng/ml no conteúdo do estômago e 7,2 ng/ml no sangue hepático. Anteriormente, a maior quantidade de LSD achada no plasma foi de 9,5 ng/ml, sendo essa a média de 5 pessoas, 5 minutos após receber uma injeção intravenosa de 2 µg/kg de LSD. Em outro estudo, 13 pessoas receberam uma dose oral de 160 µg de LSD. O maior nível encontrado no plasma foi de 8,8 ng/ml, 130 minutos depois. Em geral, outros estudos demonstram doses no plasma bem menores. Em outro experimento foi encontrado 7,6 ng/ml no sangue e 11,6 ng/ml no conteúdo estomacal, e em outros quatro casos, foi encontrado de 4,4-8,0 ng/ml de LSD no sangue. De qualquer forma, os níveis de LSD encontrados no sangue deste homem foi quase o dobro dos níveis anteriormente encontrados (FYSH, et al. 1985).

A hipertermia é um efeito conhecido do LSD, e em 1971 foi registrado um caso onde esse efeito se tornou uma ameaça de morte. Um homem de 18 anos foi encontrado pela polícia, apresentando comportamento histérico, e foi admitido num hospital da cidade da Filadélfia, nos Estados Unidos. O paciente tinha alucinações e estava extremamente hiperativo. Sua pressão arterial era de 160 mmHg, o pulso marcava 160 batidas por minuto, 48 respirações por minuto e temperatura de 41,3°C. As pupilas estavam levemente dilatadas. O paciente não estava responsivo a estímulos verbais, mas reagia à dor com aumento da hiperatividade. O tratamento foi feito com toalhas mergulhadas em álcool gelado, aplicadas em todo corpo, menos no rosto, que eram trocadas toda vez que esquentavam. Um ventilador estava virado para o paciente. Foi administrada 1200 mg de ácido acetilsalicílico por via retal. Depois de 30 minutos, foi administrado 25 mg de clorpromazina por via intramuscular. Após 20 minutos, a hiperatividade diminuiu tal como a temperatura que chegou a 40,4°C. Passados mais 10 minutos, a temperatura estava a 39,4°C, o paciente ainda alucinava, mas não havia hiperatividade, e o álcool gelado foi retirado. Mais 75 minutos depois, já se registrava 37,5°C, mas o paciente ainda apresentava alucinações. Nas 10 horas que se seguiram, ele recebeu 4 litros de dextrose a 5% em água, intravenosa, com 50 mg de manitol, pois urinou 2,6 L. Depois de 12 horas da admissão, o tratamento se encerrou quando o paciente começou parecer mentalmente normal, ainda ficou mais 36 horas no hospital e saiu contra ordens médicas.

Quando hospitalizado, o paciente revelou que há seis meses usava LSD, maconha, anfetaminas e barbitúricos. Afirmou que aproximadamente 3-4 horas antes de ser hospitalizado havia ingerido uma quantidade grande de LSD. Ele apenas se lembrou de quando começou sua "viagem", mas nada de antes que sua febre havia desaparecido. Nos seis meses seguintes, o paciente foi analisado em uma clínica psiquiátrica duas vezes por semana e parecia fisicamente e mentalmente bem. Ele parou de usar LSD. Acredita-se que os efeitos hipertérmicos do LSD seja relacionado com a dose, tal como em animais, onde uma quantidade grande de LSD pode causar hipertermia fatal. Em homens, nas doses normalmente utilizadas não se espera hipertermia severa (FRIEDMAN; HIRSCH, 1971).

9. O ABUSO DE LSD

A disseminação do uso recreacional de alucinógenos cresceu a partir dos anos 1960, a princípio como forma de questionar a ordem social. Atualmente existem novos produtos no mercado feitos especificamente para o uso indevido, e são conhecidas como "drogas desenhadas". Estas drogas possuem composição química distinta, apresentam grande quantidade de impurezas e podem conter produtos secundários. A maioria delas produz ação estimulante e alucinógena (CAZENAVE, 1996).

Em geral as pessoas usam alucinógenos como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), na intenção de ter visões e sensações novas e coloridas. O fato de tudo parecer colorido tornaria, por exemplo, uma festa mais alegre e diferente. Outros usam o LSD porque acreditam que podem ter visões reveladoras, conhecer melhor a si e aos outros (CEBRID, 2005).

O potencial de reforço de uma droga é a capacidade de gerar auto-administração repetida sem a necessidade de outros mecanismos externos de indução (personalidade, psicopatologia preexistente, situação sócio-econômica e pressão dos companheiros de grupo). Em experimento para avaliar a intensidade de reforço, pode ser usado um animal (como ratos, macacos e outros), implantado com um cateter venoso, ligado através de uma bomba a um reservatório da droga a ser pesquisada. O animal tem livre acesso a alavanca que quando pressionada, libera uma dose pelo cateter. No caso de alucinógenos, depois de experimentar os seus efeitos, o animal não torna a pressionar a alavanca (MOREAU, 1996).

9.1. DEPENDÊNCIA

A dependência representa um conjunto de sintomas causados por uma substância, que indicam que o indivíduo continua o uso, independente dos problemas significativos que seu uso acarretam. A tolerância e síndrome de abstinência fazem parte desses sintomas. Deve-se ressaltar que dependência e abuso de drogas são termos diferentes. Um paciente com doenças terminais que recebe altas doses de opióides sob orientação médica por exemplo, pode se tornar dependente, mas não é abuso. O abuso é a auto-administração de uma droga fora dos padrões sócio-culturais aceitos. A droga, os usuários e o ambiente são variáveis que afetam o início e a continuação do uso abusivo e da dependência de drogas (GRAEFF, 1989; O'BRIEN, 2003).

Os opióides, a nicotina, as anfetaminas, o etanol e a cocaína, substâncias que causam dependência, ativam a via de recompensa, que é uma via dopaminérgica mesolímbica, que se estende até o núcleo *accumbens* e a região límbica. Todos eles aumentam a liberação de dopamina no núcleo *accumbens*. Em um experimento com a destruição de receptores de dopamina D₂ em camundongos transgênicos, retirou as propriedades de recompensa da morfina, mas não as da síndrome de abstinência, o que sugere que a via dopaminérgica é responsável pela recompensa positiva, mas não pela abstinência (RANG, et al. 2004d).

Não há literatura que comprove que alucinógenos causem dependência. Experimentos em macacos mostraram que o LSD tem propriedades de reforço negativas. Em ratos porém, observou-se que em doses relativamente altas (0,2 mg/kg), causou uma preferência condicionada de lugar (CPP, ocorre quando a droga é dada em um local específico, e o animal mostra preferência por este local). Entretanto, nessas doses o LSD é capaz de ativar vias dopaminérgicas, sendo ele o único alucinógeno conhecido com esta propriedade. Os efeitos do LSD são geralmente atribuídos à ativação dos receptores 5-HT_{2A}, mas os efeitos comportamentais em ratos ocorridas mais de uma hora depois da administração do LSD são mediados pelas vias dopaminérgicas (NICHOLS, 2004).

Alterações de humor podem ocorrer, como a euforia, a desconcentração e a vontade de rir fácil. Essas são características que predominam em doses baixas, e que constitui num importante fator para causar dependência psicológica, quando alguns indivíduos, se sentem deprimidos sem a droga. É muito raro porém, devido ao fato de que a grande maioria não faz uso por mais de 3 vezes por semana (GRAEFF, 1989; NICHOLS, 2004).

Parece possível que em resposta à administração de alucinógenos, áreas corticais recebam um aumento da ativação de DA, enquanto que áreas como do núcleo *accumbens*, envolvida em mecanismos de recompensa, podem não estar envolvidas. Estudos de expressão da proteína Fos (um marcador de atividade neuronal), com o LSD, mostraram que o LSD não induz a Fos no núcleo *accumbens*, sendo consistente com o fato de que o LSD não causa dependência (GRESCH, et al. 2005).

9.2. TOLERÂNCIA

A tolerância é definida como a diminuição na resposta à droga, depois da administração repetida. À medida que se desenvolve tolerância, o indivíduo precisa de doses cada vez maiores para alcançar o mesmo efeito anteriormente obtido. A tolerância inata se refere a uma sensibilidade genética a uma droga. Já a adquirida, é dividida em farmacocinética, onde ocorrem alterações na distribuição ou metabolismo da droga depois da administração repetida, levando à diminuição na concentração da droga, a farmacodinâmica, que inclui alteração nos sistemas envolvidos pelo fármaco, e a resposta a uma determinada concentração da droga diminui, e a aprendida, que se refere à redução dos efeitos da droga devido a mecanismos compensatórios que são aprendidos, como por exemplo, um indivíduo alcoolizado que aprende a andar em linha reta, apesar das disfunções motoras causadas pelo álcool (O'BRIEN, 2003).

O LSD pode levar ao desenvolvimento de tolerância aguda ou taquifilaxia (tolerância farmacodinâmica que se desenvolve rapidamente, após pouco tempo de exposição, ou uma ou poucas doses), porém como seu uso repetido não é comum, é raro acontecer. São mais comuns usuários ocasionais, que usam a droga no máximo 3 vezes por semana. Quando desenvolvida, a tolerância aparece rapidamente, depois de 3-4 doses diárias, mas desaparece em poucos dias (GRAEFF, 1989; MOREAU, 1996).

Acredita-se que a tolerância por alucinógenos se desenvolva pelo fenômeno de dessensibilização (diminuição do número ou sensibilidade do receptor após exposição crônica a um agonista) dos receptores 5-HT_{2A}. A administração diária de LSD resulta numa quase completa perda de sensibilidade aos efeitos da droga no quarto dia. A administração diária em humanos do alucinógeno anfetamínico 2-5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM) também apresenta tolerância no terceiro dia (NICHOLS, 2004).

Um estudo feito por técnicas de auto-radiografia, um método que permite visualizar e quantificar a atividade de receptores acoplados à proteína G no cérebro, verificou que, em ratos administrados com LSD cronicamente, ocorre uma diminuição na sinalização de receptores 5-HT_{2A} na região do córtex pré-frontal medial e córtex cingular anterior. Para determinar o papel dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} no desenvolvimento da tolerância, foi usado o alucinógeno 4-Iodo-2,5-dimetoxianfetamina (DOI), agonista mais seletivo para receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Os efeitos foram bloqueados pelo antagonista seletivo para receptores 5-HT_{2A}, MDL100907, mas não pelo antagonista seletivo para 5-HT_{2C}, SB206553, demonstrando que o sinal é mediado pelos receptores 5-HT_{2A}. Após o tratamento crônico com

o LSD, verificou-se uma redução da resposta ao DOI na região do córtex pré-frontal medial e córtex cingular anterior, indicando a participação dos receptores 5-HT_{2A} no desenvolvimento da tolerância. O LSD marcado com Iodo-125, mostrou que a administração crônica leva a diminuição da quantidade de receptores 5-HT_{2A} e diminuição da função nas áreas do córtex pré-frontal medial e córtex cingular anterior, mas não no plexo coróide e núcleo *accumbens* (GRESCH, 2005).

A tolerância cruzada ocorre quando a adaptação do organismo a doses maiores de uma determinada droga pelo seu uso pode levar à tolerância a uma outra droga que tenha a mesma via metabólica. Foi demonstrado que o LSD possui tolerância cruzada com a psilocibina e mescalina (agonistas dos receptores 5-HT_{2A}), mas não com anfetaminas. Espera-se que a tolerância cruzada tenha mais chance de se desenvolver com compostos quimicamente semelhantes, do que com compostos sem relação nenhuma (APPEL; FREEDMAN, 1968; O'BRIAN, 2003).

9.3. SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

A síndrome de abstinência se refere aos efeitos ocorridos depois da retirada da droga. Mesmo com desenvolvimento da tolerância, nem mesmo na retirada abrupta do LSD se observa a síndrome de abstinência em homens e animais. Acredita-se que a síndrome de abstinência não ocorre devido à rápida tolerância desenvolvida (GRAEFF, 1989; RANG, et al. 2004b).

10. USOS CLÍNICOS DO LSD

Há vários estudos clínicos para o uso de alucinógenos, principalmente na década de 1950 e 1960, a maioria com dietilamida do ácido lisérgico (LSD), com milhares de pacientes. Em meados da década de 1960, o abuso de drogas alucinógenas pelo público em geral, dificultou o prosseguimento de pesquisas e acesso a esse tipo de droga. Em 1980 a pesquisa autorizada em aplicações psicoterapêuticas de alucinógenos era escassa. Em geral, o uso terapêutico dos alucinógenos é mais focado para as pesquisas psiquiátricas. Infelizmente, a qualidade ruim da maioria dos primeiros estudos, principalmente pela falta de controles adequados, gerou dados inaceitáveis pelos padrões atuais (MANGINI, 1998).

Devido aos efeitos poderosos dos alucinógenos em afetar as funções mentais associadas com a consciência, incluindo a cognição, humor, percepção e autocontrole, não é surpreendente que hoje aconteça um renascimento do interesse pelos receptores 5-HT_{2A} e sua importância em uma variedade de desordens psiquiátricas e em funções cognitivas (NICHOLS, 2004).

10.1. PSICOTERAPIA PSICODÉLICA

A psicoterapia psicodélica refere-se à prática de psicoterapia envolvendo o uso de drogas alucinógenas, e é provavelmente tão antigo quanto o conhecimento humano sobre plantas alucinógenas. É muito vista como uma prática espiritual, e seus elementos podem ser reconhecidos nos rituais de muitas culturas. O uso de agentes psicodélicos na psicoterapia ocidental se iniciou em 1950. Muitos estudos descobriram que o uso das drogas psicodélicas facilita os processos psicoterapêuticos, e provaram serem úteis para pacientes com problemas que de outra forma seriam de difícil tratamento, incluindo alcoólicos, viciados em drogas, sóciopatas e psicopatas. Esperava-se que o LSD poderia induzir experiências tão profundas que os anos seguintes da vida do paciente seria de progressos contínuos. A ênfase na transcendência e nas experiências evocadas por altas doses de LSD, é o que caracterizava a terapia psicodélica. (MANGINI, 1998).

É importante ressaltar que, na psicoterapia psicodélica, o LSD só era administrado depois de semanas de psicoterapia preparatória, seguida de intensa ajuda para a integração na experiência. O uso do LSD era feito somente depois que o terapeuta adquirisse conhecimento sobre o histórico do desenvolvimento do paciente, da dinâmica, das defesas e das

dificuldades. O paciente deveria estar especificamente preparado para o tratamento e o terapeuta o acompanhava durante todo o período de ação da droga (PAHNKE, et al. 1969).

O papel do LSD na psicoterapia psicodélica foi descrito em 1969. Em doses de 200 µg ou mais, o LSD produz variável e anormal função mental, sendo que a possibilidade de efeitos não é uniforme. As mudanças sensoriais são irrelevantes para a terapêutica, mas deve-se considerar as conseqüências antiterapêuticas como o pânico, terror e reações psicóticas. Os efeitos mais relevantes para o tratamento são as alterações emocionais, onde são produzidos estados emocionais intensos, variáveis e significativos para o paciente. Os efeitos nas primeiras horas da sessão de tratamento com LSD não são específicos, preocupações persistentes e sofrimentos podem ser trazidos à tona. Entre a terceira e quinta hora, pode ocorrer o pico de intensidade dos efeitos psicodélicos. Com habilidade, o terapeuta deve estabilizar o paciente (KURLAND; SAVAGE; UNGER, 1968).

As descrições básicas das características do pico de experiência psicodélica na psicoterapia são: senso de unidade, transcendência do tempo e espaço, sentimentos positivos de humor profundos (com alegria, paz e amor), senso de reverência, significativo discernimento psicológico e/ou filosófico, senso de inefabilidade, de paradoxo e transiência (GROF, et al. 1973).

10.2. TERAPIA PSICOLÍTICA

A terapia psicolítica envolve o uso de baixas doses de drogas alucinógenas, usadas repetidamente em intervalos de 1-2 semanas. O terapeuta deve estar presente no pico da experiência causada pelo uso da droga e em outras ocasiões se necessário. O nome "psicolítico", estabelecido por Ronald A. Sandison em 1954, literalmente significa "mente dissolvendo", e se refere ao processo de dissolver conflitos da mente. Sandison foi muito influenciado pelo psiquiatra C. G. Jung, que acreditava que para a cura de conflitos, deveria fazer do inconsciente, o consciente (MANGINI, 1998).

A técnica da terapia psicolítica, que é orientada por um psicanalista, emprega a droga em doses baixas usada repetidamente, normalmente de 30-200 µg de LSD ou 3-15 mg de psilocibina. Entende-se que a administração da droga facilita lembranças, revivências, purificações e descargas emocionais relativamente intensas, que produzem material para análise subsequente (KURLAND; SAVAGE; UNGER, 1968).

10.3. TRATAMENTO DO ALCOOLISMO

Nas primeiras tentativas de encontrar alguma aplicação terapêutica para o LSD, o tratamento para o alcoolismo foi o mais explorado, sendo que o primeiro paciente foi tratado no Canadá em 1953. O alcoolismo e o abuso de álcool está entre as três principais desordens psiquiátricas nos Estados Unidos e está associada com consequências médicas e econômicas significantes. A motivação inicial para que um alucinógeno fosse usado no tratamento do alcoolismo, foi baseada na especulação de que os efeitos do LSD poderiam ser similares ao *delirium tremens* (uma psicose causada pelo alcoolismo). Na época, acreditavam que este efeito poderia ser causado pelo LSD de forma controlada, e que este poderia assustar os pacientes e deter o uso de álcool (NICHOLS, 2004).

A psicoterapia psicodélica foi proposta para tratar os pacientes alcoólicos, partindo do princípio de que um alucinógeno como o LSD poderia fazer o paciente ficar profundamente assustado ao perceber os problemas que o álcool trazia em sua vida. Foi sugerido também que uma das causas do alcoolismo é a vã tentativa do indivíduo de satisfazer necessidades religiosas profundas com o uso do álcool (MANGINI, 1998).

Em um experimento, foi dado 500 µg de LSD para dois grupos de pacientes com alcoolismo, 25 µg de placebo para outro, e a outros dois grupos não foi dado nada. Nenhuma diferença significativa entre os pacientes foi notada em suas habilidades sociais e controle da agressividade. Um ano depois não havia diferença no grau de sucesso no tratamento entre os que receberam LSD e os que receberam outros tipos de tratamento (LSD THERAPY, 1969).

Foi feita uma pesquisa em 1971 sobre vários estudos com o uso de LSD em alcoólicos (tabela 10). Quando o LSD foi usado em apenas uma dose para o tratamento, sem o uso de controles (grupos de comparação), verificou-se que 53% dos pacientes apresentaram melhoras. Do estudo dos pacientes que usaram uma dose de LSD, melhoraram 75% e 43,7% do grupo de comparação. Já os pacientes que receberam doses múltiplas de LSD, 61,5% deles tiveram sucesso no tratamento, e dos estudos que tinham o controle para comparação, 57,5% melhoraram e 70,5% do grupo de controle melhorou. Mas não houve como estabelecer uma diferença entre os casos, pois não havia um padrão para o tipo de paciente que apresentou melhora com o tratamento, nem para os que não tiveram sucesso. Analisando os casos isoladamente, observou-se que o tempo de uso de álcool, tempo da melhora, doses e freqüências de uso do LSD para o tratamento variou bastante (ABUZZAHAB; ANDERSON, 1971).

Tabela 10: os quatro tipos básicos de estudos com LSD em alcoolismo

Tipo de estudo	N.º de estudos	N.º de pacientes (média por estudo)	N.º de controles (média/ estudo)	Faixa de dose de LSD µg (média)		Faixa de meses de tratamento (média)		Melhora, %	
				Dose única	Doses múltiplas	Pacientes (média)	Controles (média)	pacientes	controle
1. dose única									
sem controles	13	408 (31,4)	-	50-450 (233,9)	-	0-55 (19,4)	-	53	-
com controle	5	384 (76,8)	170 (34)	200-800 (342)	-	3-18 (9,9)	3-18 (10,2)	75	43,7
2. doses múltiplas									
sem controles	4	39 (9,7)	-	100-800 (274)	100-6400	3-65 (29,8)	-	61,5	-
com controles	3	274 (91)	167 (55)	150-400 (325)	400-1.200	3-38 (19,7)	3-38 (20,7)	57,5	70,5

Fonte: ABUZZAHAB, ANDERSON, 1971

Os resultados sobre as pesquisas para o uso de LSD neste tipo de tratamento continuam inconclusivos, devido às diferenças em procedimentos, em teorias existentes, em crenças e preconceitos, e nas definições de termos que existem entre as várias pesquisas realizadas. Muitas pesquisas foram abandonadas sem conclusões e muitos dados continuam sem avaliação. Independente da confusão existente sobre informações anteriores sobre a eficácia do LSD no tratamento do alcoolismo, ainda existe a possibilidade de que o LSD possa ser útil nessa terapia (MANGINI, 1998).

10.4. LSD EM DOENÇAS TERMINAIS

O uso do LSD em doenças terminais poderia ser uma das indicações médicas para o uso de alucinógenos. Foi reportado que o LSD possui efeitos analgésicos em pacientes terminais, e observou-se que havia uma mudança de atitude frente à morte. Verificou-se também que esse tipo de paciente ficava mais responsivo à família e ao ambiente, e melhorava a capacidade de aproveitar o dia-a-dia. Em estudos posteriores, pacientes com câncer terminal que receberam LSD melhoraram o humor, reduziram ansiedade e o medo da morte, e diminuíram os medicamentos que recebiam para dor. Infelizmente, esses estudos terminaram devido à atenção da mídia, o uso recreacional e as dificuldades de acesso à droga (NICHOLS, 2004).

A psicoterapia psicodélica foi usada em 22 pacientes com câncer terminal, tratados com LSD. Os critérios para escolha dos pacientes foram à presença de depressão relacionada com a condição física do paciente, ansiedade, sentimento de frustração e abandono pelos funcionários do hospital (devido ao número de pacientes que precisam de atendimento) e dores físicas. O sofrimento emocional dos parentes também foi considerado. A confiança do

paciente deveria ser ganha e ele deveria ser informado sobre todos os possíveis efeitos do LSD. A intenção não era fazer com que os pacientes encarassem a doença, mas sim, que eles aproveitassem seus dias com melhor qualidade. As sessões eram feitas com um terapeuta e uma enfermeira, e duravam de 10-14 horas. Um dia antes da sessão, flores eram trazidas para o quarto do paciente. No dia do tratamento, foram selecionadas músicas que poderiam despertar emoções afetivas, e fotos da família foram usadas para gerar sentimentos positivos. No início a família permaneceu com o paciente, e normalmente era um período de trocas emocionais gratificantes. Depois do tratamento com LSD, foi feita uma integração de experiências com o paciente e a família, e o recolhimento de dados, que foram coletados antes e depois do LSD. Qualquer fenotiazida foi suspensa pelo menos uma semana antes da administração do LSD.

Os resultados indicaram que depois do tratamento com LSD, 14 dos 22 pacientes demonstraram melhora em vários níveis, sendo que desses 14, seis apresentaram uma mudança dramática. Dos 22 pacientes, 8 não apresentaram mudanças significativas. Em alguns casos houve grande tolerância à dor, mas esse efeito não foi de longa duração. Houve diminuição da depressão, ansiedade e medo da morte. Por outro lado, os pacientes ficaram mais relaxados e mais próximos aos familiares, mantendo uma relação mais aberta e honesta (PAHNKE, 1969).

Em outro estudo, 44 pacientes com câncer terminal receberam LSD (200-500 µg) e 16 receberam o alucinógeno dipropiltriptamina (DPT), de 60-105 mg. Desse total de 60 pacientes, 3 receberam os dois em sessões separadas. Para estabelecer o resultado, foram considerados aspectos como o grau de depressão do paciente, de ansiedade, de dificuldade em realizar atividades, medo da morte e dor. Em alguns casos houve redução de medicamentos narcóticos, e o nível de sofrimento físico e emocional diminuiu. Aproximadamente 29% dos pacientes apresentaram uma melhora dramática, 41,9% tiveram uma melhora moderada e 22,6% não apresentaram mudanças significativas (GROF, 1973).

10.5. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (TOC)

O TOC é um transtorno mental incluído pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DMS-IV) da Associação Psiquiátrica Americana (APA) entre os chamados transtornos de ansiedade. Manifesta-se sob a forma de alterações do comportamento (rituais ou compulsões, repetições, evitações), do pensamento (obsessões como dúvidas, preocupações excessivas) e das emoções (medo, desconforto, aflição, culpa,

depressão). Sua característica principal é a presença de obsessões: pensamentos, imagens ou impulsos que invadem a mente e que são acompanhados de ansiedade ou desconforto, e das compulsões ou rituais, comportamentos ou atos mentais voluntários e repetitivos, realizados para reduzir a aflição que acompanha as obsessões. Dentre as obsessões mais comuns estão a preocupação excessiva com limpeza (obsessão) que é seguida de lavagens repetidas (compulsão). Um outro exemplo são as dúvidas, a obsessão, que são seguidas de verificações, a compulsão (CORDIOLI, 2000).

O primeiro relato de eficácia no tratamento de TOC com alucinógenos foi em 1962, quando um paciente que sofria de depressão e obsessão sexual violenta recebeu duas doses de LSD e apresentou melhora significativa e permanente. Num caso descrito posteriormente, um paciente que tinha pensamentos obsessivos e medo de contaminação, depois de se tratar com LSD semanalmente por 15 meses, sem qualquer outra medicação, os sintomas começaram a passar e três anos depois o paciente estava completamente livre de sintomas e levando uma vida profissional e pessoal normal. Um adolescente com TOC que usou LSD por mais de 100 vezes, afirmou que, durante suas experiências, na primeira hora os pensamentos obsessivos pioravam, mas que nas 4-5 horas seguintes sumiam completamente (NICHOLS, 2004).

Acredita-se que sistemas serotoninérgicos desempenhem um papel importante no TOC, mas os receptores especificamente envolvidos ainda não foram identificados. O TOC tem sido relacionado com os receptores 5-HT_{2A}. As drogas que seletivamente induzem a dessensibilização desses receptores podem aliviar os sintomas do TOC. Sabe-se que os alucinógenos LSD, mescalina e psilocibina atuam como agonistas ou agonistas parciais no 5-HT_{2A}, e que rapidamente produzem tolerância e tolerância cruzada entre eles, pela dessensibilização dos receptores 5-HT_{2A}. Há um relato de um homem de 34 anos que sofria de TOC desde os 6, e descobriu que o consumo de peiote, que contém mescalina, e do cogumelo *Psilocibe mexicana*, que contém psilocina e psilocibina, ajudaram a diminuir os sintomas. Por quatro anos, ele ingeriu o cogumelo diariamente, sem efeitos alucinógenos por causa da tolerância desenvolvida. Durante dois anos seguidos, o TOC se manteve controlado, sem a ingestão de *Psilocibe*, mas os sintomas retornaram gradualmente ao nível inicial (PERRINE, 1999).

10.6. CEFALÉIA EM SALVAS

Antigamente conhecida como cefaléia de Horton, cefaléia histamínica, cefaléia agrupada ou em cachos, a cefaléia em salvas é uma doença rara. A dor dessa cefaléia é considerada a mais forte dor que existe - mais até que a cólica dos rins. Existem alguns milhares de sofredores dessa doença no Brasil, em contraste aos milhões de sofredores de enxaqueca, a maioria dos quais, sem diagnóstico e tratamento adequados. Esta doença recebe esse nome porque, em geral, a pessoa é acometida por uma "salva" de cefaléias (digamos, 3 crises ao dia, de 40 minutos cada uma, durante 20 dias), seguida por um período sem cefaléias (que pode variar de semanas a anos), formando um padrão cíclico que se repete ao longo do tempo, com uma precisão impressionante. Também impressionante é a regularidade dos horários das crises, bem como da duração das mesmas, durante o período de salvas. É comum a pessoa saber dizer exatamente quantos minutos dura cada crise, bem como o horário exato de cada crise (FELDMAN, 2007).

A cefaléia em salvas ocorre muito mais em homens que mulheres. A idade de início costuma ser após os 30 anos. A dor é só de um lado da cabeça, e pode mudar de lado numa próxima crise, mas jamais ocorre simultaneamente dos dois lados. A duração da crise é curta, quando comparada à enxaqueca, sendo que cada crise costuma durar entre meia hora e duas horas. O problema é a intensidade da dor. Durante a crise, é muito comum o olho do mesmo lado da dor ficar bem vermelho e lacrimejante e a narina do mesmo lado ficar escorrendo sem parar. O indivíduo em crise costuma se retirar para um recinto isolado, e não consegue parar quieto, fica andando para lá e para cá, sentando, levantando, e em alguns casos, atirando objetos e até batendo a própria cabeça na parede. Por sorte, quanto mais intensa a dor, mais curta é a duração da crise de cefaléia em salvas, mas a pessoa pode ter várias crises ao dia. É comum apresentar 3 crises diárias, uma delas durante a madrugada, atrapalhando muito o sono. O paciente com cefaléia em salvas não consegue identificar fatores desencadeantes de crises - com exceção do álcool. Normalmente, não se associa essa doença a fatores desencadeantes de ordem emocional (NOBRE, 2007).

O *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS) desenvolve em pesquisa sobre o uso de LSD e psilocibina para o tratamento de cefaléia em salvas. Os tratamentos convencionais incluem a interrupção da dor e tratamentos que reduzem a ocorrência de crises ou impedem. Os tratamentos para interromper a dor incluem sumatriptan e outras triptaminas, ergotaminas e oxigênio puro. Para evitar a ocorrência de dores, a metisergida, o lítio e bloqueadores de canais de cálcio podem ser usados. Aproximadamente

30% das pessoas com essa patologia não conseguem prevenir as dores com os tratamentos convencionais (MULTIDISCIPLINARY ASSOCIATION FOR PSYCHEDELIC STUDIES, 2007).

Uma entrevista com 53 pacientes que possuem cefaléia em salvas e usaram psilocibina ou LSD, 26 que usaram psilocibina disseram que as crises de dores pararam. Outros 25 de 48 que usaram psilocibina e 7 de 8 que usaram LSD passaram um período sem crises. Já 18 de 19 usuários de psilocibina e 4 de 5 usuários de LSD, relataram um extenso período sem crises. Nos casos pesquisados, verificou-se que uma única dose de LSD foi suficiente para reduzir o período de crise, e raramente era necessário mais de três doses de psilocibina. A aparente eficácia de doses baixa que não causam alucinação, leva a hipótese de que essas drogas podem beneficiar os pacientes com cefaléia em salvas por um mecanismo diferente dos relacionados com seus efeitos psicoativos. Esses estudos ainda são preliminares e existem várias limitações envolvidas. Existe a possibilidade de efeito placebo, já que os pacientes sabiam do tratamento. Entretanto, devido aos resultados, a eficácia desses alucinógenos não deve ser desconsiderada e deve-se fazer pesquisas adicionais (SEWELL; HALPERN; POPE, 2006).

11. EPIDEMIOLOGIA

Em se tratando de uma droga ilegal, torna-se difícil determinar o número exato de usuário de dietilamida do ácido lisérgico (LSD). Sabe-se que no Brasil seu uso é pouco significativo. Em quatro levantamentos sobre o uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º grau em 10 capitais brasileiras de 1987 a 1997, realizados pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), o uso de alucinógenos (incluindo o LSD) não representa nem 1% dos cerca de 50 mil estudantes entrevistados. Os adolescentes e jovens, principalmente de classes mais favorecidas, são os principais usuários de alucinógenos, de uma forma geral, visto serem os principais frequentadores de festas e terem dinheiro suficiente para comprar a droga (CEBRID, 2005).

Uma pesquisa foi realizada em 107 cidades brasileiras (com mais de 200 mil habitantes), com uma amostra de 8.589 pessoas. Para a amostra, foram consideradas as seguintes variáveis: idade, sexo, nível de escolaridade, religião, classe social, estado civil e grupos étnicos. O uso de alucinógenos se apresenta em décimo lugar (tabela 11). Menos de 1% da população pesquisada já fez uso de substâncias como o LSD, o “chá de cogumelo”, mescalina e 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA, ecstasy). Os dados mostram que há maior uso por homens do que mulheres, e entre idades, não há muita diferença (tabela 12). A pesquisa também mostra que aproximadamente 20% dos entrevistados consideram fácil conseguir LSD caso desejassem. São porcentagens inferiores ao constatado para maconha, para cocaína e para o *crack*. (CARLINI, et al. 2002).

Tabela 11: Prevalência de porcentagens de uso de drogas psicotrópicas (exceto tabaco e álcool) pelo menos uma vez na vida, nas 107 cidades do Brasil com mais de 200 mil habitantes

Droga	%
Maconha	6,9
Solventes	5,8
Orexígenos	4,3
Benzodiazepínicos	3,3
Cocaína	2,3
Xaropes (codeína)	2,0
Estimulantes	1,5
Opiáceos	1,4
Anticolinérgicos	1,1
Alucinógenos	0,6
Barbitúricos	0,4
Crack	0,3
Heroína	0,1

Fonte: CARLINI, 2002

Tabela 12: Uso na vida de alucinógenos, distribuído, segundo o sexo e as faixas etárias dos 8.589 entrevistados, nas 107 cidades do Brasil com mais de 200 mil habitantes.

Faixa etária (anos)/sexo	%
12 a 17	0,3
M	0,2
F	0,4
18 a 24	0,7
M	0,8
F	0,7
25 a 34	0,7
M	0,9
F	0,5
> 35	0,7
M	1,2
F	0,2

Fonte: CARLINI, et. al., 2002

No Brasil, o uso de alucinógenos pelo menos uma vez na vida foi de 0,6%, diferente de outros países, como os Estados Unidos com 6,4% e 1,6% no Chile. Em nenhuma das regiões brasileiras, a porcentagem excedeu 1,0% (gráfico 1). Apenas no Rio de Janeiro o uso de alucinógenos foi de 1,1% e em Curitiba 1,0%, nas demais capitais as porcentagens foram ao redor de 0,6% (GALDURÓZ, et. al. 2004).

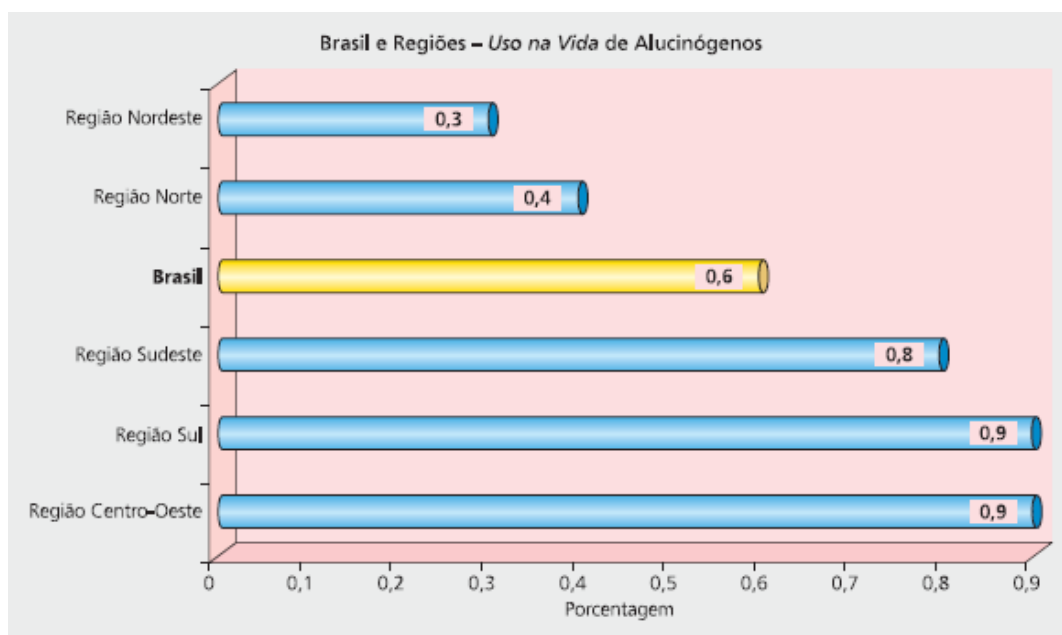


Gráfico 1.: Comparação do uso na vida de alucinógenos entre o Brasil e as cinco regiões em 2004.
Fonte: GALDURÓZ, et. al., 2004

Nos EUA, pesquisas indicam que entre 1999-2003 o consumo de LSD diminuiu entre jovens estudantes (tabela 13). O uso entre homens é maior do que entre mulheres. Os homens representam em média 2,0% dos usuários, enquanto que as mulheres, 1,4%. Verifica-se também que 75,2% de pacientes que entram em hospitais com sintomas do uso de LSD são caucasianos e 87,1% são homens (NACIONAL DRUG INTELLIGENCE CENTER, 2007).

Tabela 13: Porcentagem anual de usuários de LSD dividida por níveis de escolaridade, 1999-2003

	1999	2000	2001	2002	2003
	%	%	%	%	%
Estudantes de Faculdades	5,4	4,3	4,0	2,1	1,4
Jovens Adultos	4,0	3,7	3,4	1,8	1,2
Alunos do oitavo grau	2,4	2,4	2,2	1,5	1,3
Alunos do décimo grau	6,0	5,1	4,1	2,6	1,7
Alunos do décimo segundo grau	8,1	6,6	6,6	3,5	1,9

Fonte: NACIONAL DRUG INTELLIGENCE CENTER, 2007

12. TRÁFICO DE LSD

Acredita-se que atualmente existam pouco produtores de dietilamida do ácido lisérgico (LSD) nos Estados Unidos, e que esses produtores operam desde os anos 1960. Existem grupos que produzem e traficam em larga escala e fornecem para vários lugares, enquanto outros que produzem pequenas quantidades. A síntese do LSD é difícil, exige precisão e procedimentos complexos, portanto assume-se que os produtores são químicos estudados. Quando o produtor (também conhecido como "cozinheiro"), não é um químico formado, geralmente as instruções e procedimentos são passados por um. A produção do LSD precisa da importação de pequenas quantidades de substâncias, tendo uma vantagem de ser fácil esconder e transportar, diferente do tráfico de outras drogas, como a cocaína e a maconha. Os traficantes descrevem o LSD como algo natural, e não como droga ou medicamento. Essa filosofia por trás do LSD contribui para que os jovens não o vejam como droga perigosa, facilitando as vendas (DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION, 1995b, 1995d).

12.1. BRASIL

Acredita-se que o Brasil é usado como rota do tráfico internacional de LSD. Não se sabe exatamente a origem da droga, mas o local de destino é dado como certo: Europa, principalmente Holanda e Suíça. São Paulo, Rio de Janeiro, Florianópolis e Curitiba são os principais mercados consumidores no país. Numa apreensão feita em 2005 em São Paulo, a droga estava em posse de turistas israelenses. A opinião das autoridades brasileiras é que o LSD é uma droga que não combina com os padrões sociais brasileiros, nesse caso por exemplo, as pessoas presas com a droga estavam de passagem pela cidade (CHRISTIANO, 2003).

O caso de um traficante suíço preso em setembro de 2002 com LSD, no aeroporto internacional Antônio Carlos Jobim do Rio de Janeiro, foi considerado incomum pela Polícia Federal, porque o Brasil não seria usado somente como rota de tráfico da droga. O destino da droga seria para o próprio território brasileiro, provavelmente em festas *rave*, onde é comum o uso de drogas (O ESTADO DE SÃO PAULO, 2002).

O LSD, que praticamente não aparecia nas estatísticas de dez anos atrás, está de volta ao mercado brasileiro em grande quantidade. Enquanto em 1995 a presença de LSD era insignificante, em 2005 a Polícia Federal fez várias apreensões (PSICOTROPICUS, 2006).

No final da década de 1990, o LSD ressurgiu no meio de gente muito jovem. O LSD está sendo distribuído em festinhas de crianças entre 11 e 14 anos, sob a forma de pastilhas, cubos de açúcar, envelopes ou selos, que podem ser misturados à bebida, lambidos ou engolidos. Atualmente, existe um surto no consumo de LSD (WONG, 2005).

O Departamento de Investigações sobre Narcóticos (DENARC), divulgou que em 2007, as apreensões de LSD aumentaram 518% no estado de São Paulo, em relação ao ano passado. Em 2007 foram recolhidos 1,4 mil micropontos da droga, aumento considerável em comparação aos 270 micropontos encontrados no ano passado. O preço do LSD varia entre R\$ 5 e R\$ 40, dependendo da região da cidade (MARCHEZI, 2007).

Em 19 de setembro de 2006, a Polícia Federal apreendeu 20.850 micropontos de LSD no Aeroporto Internacional do Rio de Janeiro. A droga foi avaliada em cerca de R\$ 1 milhão. O LSD foi encontrado na bagagem de um brasileiro de 23 anos que veio da Europa. A apreensão é a maior dos últimos doze anos. A droga foi localizada com ajuda de um cão farejador (FOLHA ONLINE, 2006).

A Polícia Civil do Distrito Federal fez a segunda maior apreensão de LSD em 12 anos no Brasil, em 29 de Agosto de 2007. Jovens de classe média foram presos com 9 mil micropontos (na maior foram 20 mil), 550 comprimidos de 3,4-metilenedioximetamfetamina (MDMA, ecstasy). Cinco jovens de classe média alta foram presos. Entre eles, há um funcionário da Câmara, um servidor terceirizado do Ministério das Comunicações e um estagiário da Universidade de Brasília (FAUSTINO, 2007).

12.2. ESTADOS UNIDOS

Nos EUA, o transporte e distribuição do LSD são controlados por um pequeno número de produtores da droga. O LSD é transportado para distribuidores secundários por veículos próprios ou por serviços de entrega. Traficantes locais e independentes geralmente são homens por volta dos 20 anos, e são os principais distribuidores de varejo. Também se encontram mexicanos e gangues de motoqueiros que fazem essa distribuição. As vendas geralmente são feitas em escolas, faculdades, clubes noturnos e *raves*. O LSD é vendido de 1-15 dólares a dose (NACIONAL DRUG INTELLIGENCE CENTER, 2007).

Em contraste com o tráfico de outras drogas, o tráfico de LSD assumiu um caráter ideológico. A geração de gurus psicodélicos criou uma propaganda mística e sagrada em torno do LSD. Essas crenças nos efeitos positivos do LSD foram fator de motivação para a produção, distribuição e venda da droga. Ao longo dos anos, foram apreendidas grandes

quantidades, e muitas pessoas foram presas e condenadas. Mesmo assim, esses produtores aparecem com operações cada vez mais difíceis de descobrir (DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION, 1995b).

A disponibilidade do LSD, número de prisões efetuadas relacionadas com LSD, investigações, indiciamentos e apreensões diminuíram nos EUA (tabela 14) desde 2000 (NACIONAL DRUG INTELLIGENCE CENTER, 2007).

Tabela 14: Queda no número da disponibilidade do LSD

Ano	Prisões relacionadas com o uso de LSD	Investigações relacionadas com LSD	Indiciamentos	Apreensões (doses únicas)
2000	162	85		24.460.969
2001	94	40	15	93.973
2002	26	14	12	1.624
2003	16	13	2	1.646

FONTE: NACIONAL DRUG INTELLIGENCE CENTER, 2007

13. ASPECTOS LEGAIS

No Brasil, de acordo com a nova lei antidrogas n.º 11.343, de 23 de agosto de 2006, quem for pego transportando, vendendo ou produzindo drogas ficará sujeito a uma pena de reclusão que varia de 5 a 15 anos, além de ter de pagar multa de R\$ 500 a R\$ 1,5 mil por dia. E quem for líder de quadrilha - o chamado "capitalista do narcotráfico" - ficará sujeito a uma pena de reclusão de 8 a 20 anos. Antes, pela lei anterior, a pena mínima era de apenas 3 anos de prisão. Essa nova lei não descriminaliza o consumo de drogas nem abranda as punições. O porte de droga para consumo pessoal continua sendo crime. Contudo, os consumidores não poderão mais ser presos. Eles deverão ser tratados como doentes e poderão ser condenados a prestar serviços comunitários e a medidas socioeducativas aplicadas pelos juizados especiais criminais. Mas, se não cumprirem essas determinações, o juiz poderá ordenar sua prisão por um período de 6 meses a 2 anos (O ESTADO DE SÃO PAULO, 2006).

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD) faz parte da Lista F2 de substâncias psicotrópicas (lista de substâncias proscritas no Brasil), da Resolução n.º 147, de 28 de maio de 1999 (BRASIL, 1999).

Em outros países como a Bélgica, é ilegal comprar e vender LSD. Na Alemanha, é ilegal desde 1971. Na Grécia e Noruega, são proibidos o porte e venda sem licença do governo. A posse, o uso e venda de LSD são ilegais na Itália e na Holanda, somente o uso não é ilegal. Na Rússia, é ilegal a posse sem licença para pesquisa do governo. No Reino Unido, é ilegal vender, comprar ou possuir sem licença. Nos Estados Unidos, é proibido comprar, possuir ou distribuir (vender, trocar ou dar) sem autorização (EROWID, 1997).

14. CONCLUSÃO

Os efeitos provocados pela dietilamida do ácido lisérgico (LSD) influenciaram fortemente a sociedade, estabelecendo novos ideais, como os da comunidade *hippie*, e novas culturas e correntes artísticas, como a arte psicodélica.

Há muitas controvérsias em volta de seu mecanismo de ação. Existem inúmeros estudos que tentam comprovar a atuação do LSD em receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos, mas muitos testes são feitos em animais, e não se pode garantir que os mesmos resultados serão obtidos em humanos. Existe um consenso de que a atuação do LSD em receptores de serotonina 5-HT_{2A} é essencial para o efeito alucinógeno, mas sabe-se que esse efeito e os efeitos adversos da droga não se dão somente pela ação neste receptor. O LSD é considerado um agonista ou agonista parcial dos receptores de serotonina, pois não se verifica efeito alucinógeno de agonistas seletivos para esses receptores.

Existe a hipótese de que os efeitos adversos causados pelo LSD possam ser mediados pela sua ação em receptores dopaminérgicos. Essa hipótese pode ajudar a sustentar a teoria dopaminérgica que explica os mecanismos da esquizofrenia.

O LSD é um alucinógeno muito potente, porém não há casos comprovados de morte por intoxicação. A dose letal é apenas estimada, baseada em testes com animais.

O uso abusivo do LSD, a subsequente proibição do seu fornecimento e o estabelecimento de leis que dificultaram o acesso à droga, reduziu substancialmente as pesquisas acerca de seus efeitos terapêuticos. A possibilidade de que o LSD possa ser usado em tratamentos de patologias ainda existe nos dias de hoje e os estudos devem prosseguir pois se aprovado para uso terapêutico, o LSD pode beneficiar e amenizar o sofrimento de muitas pessoas.

Como droga de abuso, observa-se que o LSD e outros alucinógenos são pouco utilizados em comparação a outras drogas e que estatisticamente não desempenham um papel significativo no tráfico e no consumo, apesar de terem aumentado no Brasil. A pesquisa porém, inclui entre os alucinógenos - além do LSD - o “chá de cogumelo”, a mescalina e o 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA, *ecstasy*). Além disso, considera o uso de alucinógenos pelo menos uma vez na vida, então a porcentagem obtida pode não refletir a verdadeira importância do uso de LSD como droga de abuso, considerando também o fato de que o número de apreensões de LSD aumentou no Brasil nos últimos anos.

15. REFERÊNCIAS

- ABI-SAAB, W. M., et al. 5-HT₂ receptor regulation of extracellular GABA levels in the prefrontal cortex. **Neuropsychopharmacology**, New York, v. 20, n. 1, 1999. Disponível em: <<http://www.nature.com/npp/journal/v20/n1/pdf/1395229a.pdf>>. Acesso em: 30 set. 2007.
- ABRAHAM, H. D.; DUFFY, F. H. EEG coherence in post-LSD visual hallucinations. **Psychiatry Research**, Massachusetts, 16 jun. 2001. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=1223>. Acesso em: 22 set. 2007.
- ABRAHAM, H. D. Visual phenomenology of the LSD flashback. **Archives of General Psychiatry**, [S.l.], aug. 1983. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=1231>. Acesso em: 22 set. 2007.
- ABUZZAHAB, F. S.; ANDERSON, B. J. A review of LSD treatment in alcoholism. **International Pharmacopsychiatry**, Minneapolis, 1971. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=5378>. Acesso em: 15 out. 2007.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Lisergida**. Brasil, 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/Substancia/ConsultaSubstancia03.asp?NU_SUBSTANCIA_TABELA=04163010>. Acesso em: 17 out. 2007.
- AGHAJANIAN, G. K.; MAREK, G. J. Serotonin and hallucinogens. **Neuropsychopharmacology**, New York, v. 21, n. 25, 1999. Disponível em: <<http://www.nature.com/npp/journal/v21/n1s/pdf/1395318a.pdf>>. Acesso em: 30 set. 2007.
- ANDEN, N. E. et al. Evidence for a central 5-hydroxytryptamine receptor stimulation by lysergic acid diethylamide. **British Journal of Pharmacology**, Stockholm, 1968. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=4701>. Acesso em: 30 set. 2007.
- APPEL, J. B.; FREEDMAN, D. X. Tolerance and cross-tolerance among psychotomimetic drugs. **Psychopharmacologia**, Illinois, 1968. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=4716>. Acesso em: 7 out. 2007.
- BACKSTROM, J. R. et al. Agonist-direct signaling of serotonin 5-HT_{2C} receptors: differences between serotonin and lysergic acid diethylamide (LSD). **Neuropsychopharmacology**, New York, v. 21, n. 25, 1999. Disponível em: <<http://www.nature.com/npp/journal/v21/n1s/pdf/1395329a.pdf>>. Acesso em: 7 out. 2007.
- BLOOM, F. E. Neurotransmissão e o sistema nervoso central. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill, 2003. cap.12. p. 235.

BOYER, E. W.; SHANNON, M. The serotonin syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, 2005. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=6464>. Acesso em: 17 nov. 2007.

BRASIL. Resolução n.º 147, de 28 de maio de 1999. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**, Brasil, 1999. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/147_99.htm>. Acesso em: 23 out. 2007.

CANEZIN, J. et al. Determination of LSD and its metabolites in human biological fluids by high-performance liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, France, 20 aug. 2001. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=6266>. Acesso em: 22 set. 2007.

CARLINI, E. A. Sinopse dos principais resultados do Brasil e resultados gerais do Brasil. In: _____. **Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país - 2001**. São Paulo, 2002. Disponível em: <http://www.cebrid.epm.br/levantamento_brasil/parte_2.pdf>. Acesso em: 23 out. 2007.

CAZENAVE, S. O. S. Alucinógenos. In: OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. São Paulo: Atheneu, 1996. cap. 4.9.

CEBRID. **Dietilamida do ácido lisérgico - LSD**, São Paulo, 21 jan. 2005. Disponível em: <http://www.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/quest_drogas/lsd.htm#3>. Acesso em: 20 out. 2007.

CHRISTIANO, C. Tráfico internacional de drogas usa São Paulo como rota do LSD. **Assessoria de imprensa: UNIFESP na imprensa**, São Paulo, 26 jan. 2003. Disponível em: <<http://www.unifesp.br/comunicacao/ass-imp/clipping/2003/jan03/jan26.htm#6>>. Acesso em: 23 out. 2007.

CORDIOLI, A. V. TOC: introdução. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS**, Rio Grande do Sul, 2000. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/toc/>>. Acesso em: 20 out. 2007.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. Contemporary drug abuse. In: MARTIN, B. R., et al. **Modern Pharmacology: with clinical applications**. Morgantown, 1997. cap. 35. p. 417-418.

DEWHURST, K.; HATRICK, J. A. Differential diagnosis and treatment of lysergic acid diethylamide induced psychosis. **Practitioner**, [S.l.], sep. 1972. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=5340>. Acesso em: 14 out. 2007.

DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION - DEA (Estados Unidos). **Lsd.jpg**. 1995a. Altura: 397 pixels. Largura: 609 pixels. 99,7 Kb. Formato JPEG. Disponível em: <<http://www.usdoj.gov/dea/photos/lsd/lsd.jpg>>. Acesso em: 9 set. 2007

_____. **LSD manufacture**. oct. 1995b. Disponível em: <<http://www.fas.org/irp/agency/doj/dea/product/lsd/lsd-5.htm>>. Acesso em: 9 set. 2007.

_____. **LSD: the drug**. oct. 1995c. Disponível em:
<<http://www.fas.org/irp/agency/doj/dea/product/lsd/lsd-6.htm>>. Acesso em: 9 set. 2007.

_____. **LSD trafficking**. oct. 1995d. Disponível em:
<<http://www.fas.org/irp/agency/doj/dea/product/lsd/lsd-6.htm>>. Acesso em: 9 set. 2007.

EROWID. **100anos.jpg**. 2006a. Altura: 597 pixels. Largura: 374 pixels. 54,5 Kb. Formato JPEG. Disponível em:
<http://www.erowid.org/general/show_image.php?i=conferences/2006_lsd_symposium/images/archive/basel_albert_hofmann1.jpg>. Acesso em: 9 sep. 2007.

_____. **Erowid character vaults**: Albert Hofmann. California, 9 aug. 1998. Disponível em:
<http://www.erowid.org/culture/characters/hofmann_albert/hofmann_albert.shtml>. Acesso em: 7 set. 2007.

_____. **Erowid character vaults**: Timothy Leary. California, 31 may 1996. Disponível em:
<http://www.erowid.org/culture/characters/leary_timothy/leary_timothy.shtml>. Acesso em: 7 set. 2007.

_____. **lsd2.jpg**. 1999. Altura: 399 pixels. Largura: 453 pixels. 25,5 Kb. Formato JPEG. Disponível em: <http://www.erowid.org/chemicals/show_image.php?i=lsd/lsd2.jpg>. Acesso em: 9 set. 2007.

_____. **lsd_bottle2.jpg**. 2004. Altura: 344 pixels. Largura: 80 pixels. 15,6 Kb. Formato JPEG. Disponível em:
<http://www.erowid.org/chemicals/show_image.php?i=lsd/lsd_bottle2.jpg>. Acesso em: 9 set. 2007.

_____. **LSD dosage**. California, 28 may 2007. Disponível em:
<http://www.erowid.org/chemicals/lsd/lsd_dose.shtml>. Acesso em: 9 set. 2007.

_____. **lsd_geltab1.jpg**. 2000. Altura: 237 pixels. Largura: 440 pixels. 34,3 Kb. Formato JPEG. Disponível em:
<http://www.erowid.org/chemicals/show_image.php?i=lsd/lsd_geltab1.jpg>. Acesso em: 9 set. 2007.

_____. **LSD: legal status**. California, 31 jul. 1997. Disponível em:
<http://www.erowid.org/chemicals/lsd/lsd_law.shtml>. Acesso em: 23 out. 2007.

_____. **lsd_microdots2.jpg**. 2003. Altura: 367 pixels. Largura: 668 pixels. 73,9 Kb. Formato JPEG. Disponível em:
<http://www.erowid.org/chemicals/show_image.php?i=lsd/lsd_microdots2.jpg>. Acesso em: 9 set. 2007.

_____. **Reviews and impressions from the 2006 LSD symposium**. California, 15 jan. 2006b. Disponível em:
<http://www.erowid.org/general/conferences/2006_lsd_symposium/2006_lsd_symposium.shtml>. Acesso em: 7 set. 2007.

FAUSTINO, O. Polícia de Brasília faz a 2º maior apreensão de LSD em 12 anos. **O Estado de São Paulo**, São Paulo, 29 ago. 2007. Disponível em: <http://www.estadao.com.br/geral/not_ger43280,0.htm>. Acesso em: 21 out. 2007.

FELDMAN, A. Cefaléia em salvas. **Enxaqueca**, [S.l.], 2007. Disponível em: <http://www.enxaqueca.com.br/enxaqueca/enx_salvas.htm>. Acesso em: 20 out. 2007.

FOLHA ONLINE. **PF apreende cerca de R\$ 1 milhão em LSD no Rio**. São Paulo, 19 set. 2006. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/folha/cotidiano/ult95u126134.shtml>>. Acesso em: 23 out. 2007.

FREEDMAN, D. X. Effects of LSD-25 on brain serotonin. **The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics**, Connecticut, 3 apr. 1961. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=2097>. Acesso em: 30 set. 2007.

FRIEDMAN, S. A.; HIRSCH, S. E. Extreme hyperthermia after LSD ingestion. **The Journal of the American Medical Association**, Pennsylvania, 15 nov. 1971. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=5197>. Acesso em: 6 out. 2007.

FYSH, R. R. et al. A fatal poisoning with LSD. **Forensic Science International**, London, 28 feb. 1985. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=6320>. Acesso em: 22 set. 2007.

GALDURÓZ, J. C. F. et al. Estudo do uso das diferentes drogas, comparando-se Brasil e regiões. In: _____. **Quinto levantamento nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino médio e da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras - 2004**. São Paulo, 2004. Disponível em: <http://www.cebrid.epm.br/levantamento_brasil2/009-estudo%20das%20diferentes%20drogas.pdf>. Acesso em: 23 out. 2007.

GRAEFF, F. G. Abuso e dependência de drogas. In: _____. **Drogas psicotrópicas e seu modo de ação**. 2. ed. rev. e ampl. São Paulo: EPU, 1989. cap. 7.

GRESCH, P. J. et al. Behavioral tolerance to lysergic acid diethylamide in associated with reduced serotonin-2A receptor signaling in rat cortex. **Neuropsychopharmacology**, Tennessee, 1 feb. 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/npp/journal/v30/n9/pdf/1300711a.pdf>>. Acesso em: 30 set. 2007.

GRIGGS, E. A.; WARD, M. LSD toxicity: a suspected cause of death. **The Journal of the Kentucky Medical Association**, Kentucky, nov. 1977. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=1389>. Acesso em: 22 set. 2007.

GROF, S. et al. LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. **International Pharmacopsychiatry**, Maryland, 1973. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=5453>. Acesso em: 20 out. 2007.

HALPERN, J. H.; POPE, P. G. Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years?. **Drug and Alcohol Depend**, Belmont, 19 aug. 2002. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=6649>. Acesso em: 7 out. 2007.

HOFFMAN, A. Cómo nació el LSD. In: _____. **LSD: cómo descubrí el ácido y qué pasó después en el mundo**. 2. ed. Barcelona: Editorial Gedisa, 1991a. cap. 1.

_____. De medicamento a droga narcótica. In: _____. **LSD: cómo descubrí el ácido y qué pasó después en el mundo**. 2. ed. Barcelona: Editorial Gedisa, 1991b. cap. 5.

_____. Derivados químicos del LSD. In: _____. **LSD: cómo descubrí el ácido y qué pasó después en el mundo**. 2. ed. Barcelona: Editorial Gedisa, 1991c. cap. 3.

_____. From remedy to inebriant. In: _____. **My problem child**. [S.l.], 1980a. cap. 5. Disponível em: <<http://www.psychedelic-library.org/child5.htm>>. Acesso em: 7 out. 2007.

_____. Use of LSD in psychiatry. In: _____. **My problem child**. [S.l.], 1980b. cap. 4. Disponível em: <<http://www.psychedelic-library.org/child4.htm>>. Acesso em: 7 out. 2007.

ISAACSON, E. I. Central nervous system stimulants. In: DELGADO, J. N.; REMERS, W. A. **Wilson and Gisvold's: text book of organic medicinal and pharmaceutical chemistry**. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1998. cap. 15. p. 476. 1 ilustração.

JOHANSEN, S. S.; JENSEN, J. L. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry determination of LSD, iso-LSD, and the main metabolite 2-oxo-3-hydroxy-LSD in forensic samples and application in a forensic case. **Journal of Chromatography B**, Copenhagen, 26 jan. 2005. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=6675>. Acesso em: 7 out. 2007.

KLOCK, J. C.; BOERNER, U.; BECKER, C. E. Coma, hyperthermia, and bleeding associated with massive LSD overdose: a report of eight cases. **Clinical Toxicology**, California, 1975. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=3266>. Acesso em: 22 set. 2007.

KURLAND, A. A.; SAVAGE, C. H.; UNGER, S. LSD in psychiatric treatment. **Pharmacopsychiatry**, New York, 1968. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=4724>. Acesso em: 20 out. 2007.

LERNER, A. G. Clonidine treatment for hallucinogen persisting perception disorder. **The American Journal of Psychiatry**, [S.l.], out. 1998. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?ID=1248&S=clonidine&SField=Title>. Acesso em: 14 out. 2007.

LENZ, G. Farmacologia: compostos químicos com ação biológica. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Rio Grande do Sul, 2000. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/biofis/farmaco.pdf>>. Acesso em: 10 dez. 2007.

LI, Z. et al. Stability study of LSD under various storage conditions. **The Journal of Analytical Toxicology**, New jersey, 22 oct. 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=9788528&ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum>. Acesso em: 17 out. 2007.

LSD THERAPY: no help for alcoholics. **Chemical and Engineering News**, [S.l.], n. 47, p. 13, 14 apr. 1969. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=4894>. Acesso em: 15 out. 2007.

MANGINI, M. Treatment of alcoholism using psychedelic drugs: a review of the program of research. **Journal of Psychoactive Drugs**, California, v. 30, n. 4, oct./dec. 1998. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?ID=6982>. Acesso em: 13 out. 2007.

MULTIDISCIPLINARY ASSOCIATION FOR PSYCHEDELIC STUDIES. **LSD and psilocybin research**. California, 2007. Disponível em: <<http://www.maps.org/research/cluster/psilo-bsd/>>. Acesso em: 20 out. 2007.

MARCHEZI, F. Apreensão de LSD cresce 518% em SP em 2007. **O Estado de São Paulo**, São Paulo, 19 out. 2007. Disponível em: <http://www.estadao.com.br/geral/not_ger67525,0.htm>. Acesso em: 23 out. 2007.

MARONA-LEWICKA, D.; NICHOLS, D. E. Further evidence that the delayed temporal dopaminergic effects of LSD are mediated by a mechanism different than the first temporal phase of action. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, Indiana, n. 81, p. 453-461, 14 jun. 2007.

MARONA-LEWICKA, D.; THISTED, R. A.; NICHOLS, D. E. Distinct temporal phases in the behavioral pharmacology of LSD: dopamine D₂ receptor-mediated effects in the rat and implications for psychosis. **Psychopharmacology**, Illinois, n. 180, p. 427-435, 19 feb. 2005.

MOREAU, R. L. M. Fármacos e drogas que causam dependência. In: OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. São Paulo: Atheneu, 1996. cap. 4.1.

MYERS, L. S.; WATKIND, S. S.; CARTER, T. J. Flashbacks in theory and practice. **The Heffter Review of Psychedelic Research**, [S.l.], 1998. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=1269>. Acesso em: 7 oct. 2007.

NACIONAL DRUG INTELLIGENCE CENTER - NDIC. **Intelligence bulletin: LSD trafficking and abuse**. United States of America, 2007. Disponível em: <<http://www.usdoj.gov/ndic/pubs11/11379/11379t.htm#Transportation>>. Acesso em: 21 out. 2007.

NICHOLS, C. D. Hypothesis on Albert Hofmann's famous 1943 "Bicycle Day". **Erowid**, California, 24 may 2003. Disponível em: <http://www.erowid.org/general/conferences/conference_mindstates4_nichols.shtml>. Acesso em: 7 out. 2007.

NICHOLS, C. D.; SANDERS-BUSH, E. Serotonin receptor signaling and hallucinogenic drug action. **The heffter review of psychedelic research**. Tennessee, 2001. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=6708>. Acesso em: 22 set. 2007.

NICHOLS, D. E. Hallucinogens. **Pharmacology & Therapeutics**. Indiana, 2004. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=6318>. Acesso em: 22 set. 2007.

NIELSEN, E. B. Discriminative stimulus properties of lysergic acid diethylamide in the monkey. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Denmark, 1 apr. 1985. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=5740>. Acesso em: 30 set. 2007.

NOBRE, M. E. Diagnóstico. **Cefaléia em Salvas**, [S.l.], 2007. Disponível em: <<http://www.cefaleiaemsalvas.com.br/diagnostico.html>>. Acesso em: 20 out. 2007.

O'BRIEN, C. P. Dependência e uso abusivo de drogas. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill, 2003. cap.24.

O ESTADO DE SÃO PAULO. **A nova lei antidrogas**. São Paulo, 26 ago. 2006. Disponível em: <<http://www.estado.com.br/editorias/2006/08/26/edi-1.93.5.20060826.1.1.xml>>. Acesso em: 23 set. 2007.

_____. **Suíço é preso com drogas ao desembarcar no Rio**. São Paulo, 17 set. 2002. Disponível em: <<http://www.estadao.com.br/arquivo/cidades/2002/not20020917p19862.htm>>. Acesso em: 23 set. 2007.

O'NEIL, M. J. (Ed.). **The Merck Index**. 13. ed. New Jersey: Merck & Co., Inc, 2001. p. 1010.

PAHNKE, W. H. et al. LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients. **Psychedelic Drugs**, Philadelphia, 1969. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=5013>. Acesso em: 20 out. 2007.

PARKER M.A. et al. A novel (benzodifuranyl) aminoalkane with extremely potent activity at the 5-HT_{2A} receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, Indiana, 12 jan. 1998. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=6517>. Acesso em: 30 set. 2007.

PEHEK, E. A. et al. Evidence for the preferential involvement of 5-HT_{2A} serotonin receptors in stress- and drug-induced dopamine release in the rat medial prefrontal cortex.

Neuropsychopharmacology, Ohio, 2006. Disponível em:

<<http://www.nature.com/npp/journal/v31/n2/pdf/1300819a.pdf>>. Acesso em: 30 set. 2007.

PERRINE, D. M. Hallucinogens and obsessive-compulsive disorder. **The American Journal of Psychiatry**, Maryland, 1999. Disponível em:

<http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=1204>. Acesso em: 20 out. 2007.

PRADHAN, S. N.; HOLLUSTER, L. E. Abuse of LSD and other hallucinogenic drugs. **Drug Abuse: Clinical and Basic Aspects**, [S.l.], 1977. Disponível em:

<http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=3370>. Acesso em: 22 set. 2007.

PSICOSITE. **Psicose**: transtornos relacionados por semelhança ou classificação. [S.l.], 15 out. 2004. Disponível em: <<http://www.psicosite.com.br/tra/psi/psicose.htm>>. Acesso em: 14 out. 2007.

PSICOTROPICUS. **Mapa da Polícia Federal mostra mudança no consumo de drogas**. Rio de Janeiro, 21 set. 2006. Disponível em:

<<http://www.psicotropicus.org/home/detalhe.asp?iData=313&iCat=253&isub=1&nsecao=Not%EDcias>>. Acesso em: 23 out. 2007.

RANG, H. P. et al. Fármacos antipsicóticos. In: _____. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004a. cap. 37. p. 599-600.

_____. Fármacos estimulantes do SNC e psicotomiméticos. In: _____. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004b. cap. 41. p. 673-674.

_____. Outros mediadores periféricos: 5-hidroxitriptamina e purinas. In: _____. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004c. cap. 12. p. 209-213.

_____. Outros transmissores e moduladores. In: _____. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004d. cap. 33. p. 544-550.

REISSIG, C. J. et al. The 5-HT_{1A} receptor and the stimulus effects of LSD in the rat.

Psychopharmacology, New York, n. 182, p. 197-204, 16 jul. 2005.

REUSCHEL, S. A.; EADES, D.; FOLTZ R. L. Recent advances in chromatographic and mass spectrometric methods for determination of LSD and its metabolites in physiological specimens. **Journal of Chromatography B**, Utah, 1999. Disponível em:

<http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=6674>. Acesso em: 13 out. 2007.

RIBEIRO, M. Alucinógenos: LSD e similares e anticonérgicos. **Associação Brasileira de Estudos do Álcool e Outras Drogas - ABEAD**, [S.l.], 2007. Disponível em:

<<http://www.abead.com.br/tratamento/exibTratamento/?codigo=11>>. Acesso em: 14 out. 2007.

ROBBERS, J. E.; SPEEDIE, M. K.; TYLER, V. E. Alcalóides. In: _____. **Farmacognosia e farmacobiotecnologia**. São Paulo: Premiere, 1997. cap. 9. p. 193-199.

SANDERS-BUSH, E.; MAYER, S. E. Agonistas e antagonistas dos receptores da 5-hidroxitriptamina (serotonina). In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill, 2003. cap.11.

SCHIFF JUNIOR, E. Ergot and its alkaloids. **American Journal of Pharmaceutical Education**, [S.l.]: 15 oct. 2006. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?tool=pmcentrez&blobtype=pdf&artid=1637017>>. Acesso em: 8 set. 2007.

SCHMIDT, C. J. et al. 5-HT₂ receptors exert a state-dependent regulation of dopaminergic function: studies with MDL 100,907 and amphetamine analogue, 3-4-methylenedioxymethamphetamine. **European Journal of Pharmacology**, Ohio, 11 aug. 1992. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=938>. Acesso em: 30 set. 2007.

SCHRIPSEMA, J. et al. Alcalóides indólicos. In: SIMÕES, C. M. O., (Org.). et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. rev. e ampl. Santa Catarina: UFSC; Rio Grande do Sul: UFRGS, 2004. cap. 31. p. 832.

SEWELL, R. A.; HALPERN, J. H.; POPE, H. G. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. **Neurology**, [S.l.], 26 jun. 2006. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=6690>. Acesso em: 20 out. 2007.

SHULGIN ALEXANDER; SHULGIN ANN. **Tihkal**: the continuation. In: _____. LSD-25. [S.l.], 1999. cap. 26. Disponível em: <http://www.erowid.org/library/books_online/tihkal/tihkal26.shtml>. Acesso em: 14. out. 2007.

SMART, R. G.; BATEMAN, K. Unfavourable reactions to LSD: a review and analysis of the available case reports. **Canadian Medical Association Journal**, Toronto, 11 nov. 1967. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=3823>. Acesso em: 7 out. 2007.

STRASSMAN, R. J. Adverse reactions to psychedelic drugs: a review of the literature. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, California, 10 oct. 1984. Disponível em: <http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=1238>. Acesso em: 14 out. 2007.

TRNKA, M.; PERRY, P. LSD psychosis. **Clinical Psychopharmacology Seminar**, [S.l.], jun. 2005. Disponível em: <http://www.tu.edu/user_files/10/28.html>. Acesso em: 7 out. 2007.

UNGERLEIDER, J. T.; FISHER, D. D.; FULLER, M. The "bad trip" - the etiology of the adverse LSD reaction. **The American Journal of Psychiatry**, [S.l.], 11 may 1968.

Disponível em:

<http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=4675>. Acesso em: 14 out. 2007.

UNIVERSITY OF VIRGINIA. **Timothy Leary**. Virginia, 09 nov. 2007. Disponível em:

<<http://www.lib.virginia.edu/small/exhibits/sixties/leary.html>>. Acesso em: 20 nov. 2007.

WONG, A. LSD (ácido lisérgico). **Site Oficial Drauzio Varella**, [S.l.], 2005. Disponível em:

<<http://drauziovarella.ig.com.br/entrevistas/ilicitas6.asp>>. Acesso em: 23 out. 2007.

YOUNG, B. G. A phenomenological comparison of LSD and schizophrenic states. **British Journal of pharmacology**, Saskatchewan, 1974. Disponível em:

<http://www.erowid.org/references/refs_view.php?A=ShowDoc1&ID=2894>. Acesso em: 14 out. 2007.

YOUNG, C. R. Sertraline treatment of hallucinogen persisting perception disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Texas, feb. 1997. Disponível em:

<<http://www.stormloader.com/hppd/zoloft.htm>>. Acesso em: 14 out. 2007.