

## ALUCINÓGENOS: TOXICOLOGIA E BASES FISIOLÓGICAS

Katryne Gonçalves de Oliveira Faria, Vanessa Aparecida de Fátima Oliveira Almeida, Rafaela Ferreira França

**Resumo:** O presente trabalho tem o objetivo de descrever os principais aspectos toxicológicos dos alucinógenos, os quais podem alterar a atividade mental, causando delírios, alucinações, além de alterações na sensopercepção. Afora a apresentação das principais substâncias com efeito alucinógeno, o foco do estudo está no mecanismo fisiológico das alucinações, apresentando sua toxico dinâmica e toxicidade. Além da larga utilização dos alucinógenos, a compreensão dos mecanismos envolvidos vem ganhando ênfase, pois, pesquisas recentes mostram que as alucinações são um importante sinal no prognóstico de doenças neurodegenerativas, além de figurarem como sintomas característicos em diversos transtornos psiquiátricos. Sendo assim, compreender os mecanismos fisiológicos envolvidos na ocorrência dos delírios e alucinações pode ser de grande relevância no tratamento de muitas disfunções e contribuir para diversos avanços nessa área. Um panorama das bases fisiológicas demonstrou envolvimento de diferentes neurotransmissores

**Palavras-Chave:** Alucinógenos; Toxicidade; Toxico dinâmica; Doenças Neurodegenerativas; Alucinações.

### 1. INTRODUÇÃO

O uso de drogas, incluindo medicamentos controlados, é uma questão considerável em saúde pública, e causa prejuízos significativos para os indivíduos e para a sociedade em torno deste, afetando diversos aspectos, como o produtivo, o político, o social e até o ambiental (ECKSCHMIDT, et al., 2013).

As drogas utilizadas para alterar a atividade cerebral, causando modificações no estado mental, são chamadas drogas psicotrópicas. Estas substâncias atuam sobre o cérebro, alterando de alguma forma o psiquismo. Por essa razão, são também conhecidas como substâncias psicoativas (PR. SEC. EDU., 2020) Dentre as substâncias psicotrópicas, destacam-se as que produzem uma série de distorções qualitativas no funcionamento cerebral, como delírios, alucinações e alteração na sensopercepção, sendo, por essa razão, também chamadas de alucinógenos. (Acad. Nac. Pol., 2020)

Os alucinógenos estão entre as substâncias mais utilizadas por estudantes, desde o ensino fundamental até o ensino superior (PEREIRA, et al., 2018). Além de sua larga utilização, o estudo dos seus efeitos vem ganhando ênfase, pois, pesquisas recentes mostram que os devaneios são um importante sinal no prognóstico de doenças neurodegenerativas, como o Parkinson. Sendo assim, compreender os mecanismos fisiológicos envolvidos na ocorrência dos delírios e alucinações pode ser de grande relevância no tratamento de muitas disfunções (SILVA, 2019).

Portanto, o presente trabalho tem o objetivo de descrever os principais aspectos toxicológicos dos alucinógenos, tendo em vista que o estudo destas substâncias representa uma valiosa ferramenta na

investigação dos mecanismos fisiológicos das alucinações, relacionando-as com doenças neurodegenerativas.

## 2. METODOLOGIA

Levantamento bibliográfico eletrônico de sites, livros, manuais e artigos indexados na base de dados Scielo, Google Acadêmico, PubMed, Organizações de Saúde. Foram utilizados, na busca dos artigos os seguintes descritores: alucinógenos, fisiopatogenia das alucinações, mecanismo de ação, plantas alucinógenas, LSD, doenças neurodegenerativas e alucinações.

## 3. REFERENCIAL TEÓRICO

Alucinações são constituídas de concepções geradas pela mente e projetadas sobre os sentidos como se esta tivesse sido provocada por um agente de fato existente, uma sensação subjetiva que não corresponde a estímulos externos. Geralmente as alucinações se manifestam por alterações visuais, mas também podem ser auditivas, olfativas, gustativas e táteis (NOBRE, et al., 2013).

Estas surgem em decorrência da ativação de centros corticais no processamento das vias sensoriais ou paradoxalmente, resultam na inibição parcial dos centros corticais (ARANHA, 2004).

Da mesma forma, é importante distinguir o efeito alucinógeno da alteração de percepção, pois em alucinações há uma mudança da consciência, porém é inexistente a elaboração de um agente ilusório. Na alteração da percepção, existe a consciência dos elementos do meio ambiente por meio das sensações físicas e, as sensações são produzidas por agentes que de fato são reais (OGA, 2012).

## 4. TOXICOLOGIA DOS ALUCINÓGENOS

Alucinógenos são substâncias químicas que, em doses não tóxicas, produzem mudanças na concepção e no pensamento em estado de ânimo. São também conhecidos como “psicodélicas”, termo elaborado por um psiquiatra Canadense, Humphry Osmond, em 1937, com o intuito de diferenciar a terapêutica psicolítica que são doses pequenas e frequentes, de psicodélica, que é o efeito pelo uso de doses elevadas. Essa distinção não foi adotada e a palavra “psicodélico” passou a ser usada de forma generalizada para as substâncias que alteram possivelmente a percepção e a razão (VACCARINO, et al., 2006)

### 4.1 Dietilamina do ácido lisérgico

#### LSD25 - DIETILAMIDA DO ÁCIDO LISÉRGICO

É o alucinógeno sintético mais conhecido. Derivado de alcaloides do Ergot, principalmente da ergotamina, que ocorrem naturalmente como produtos do metabolismo do fungo *Claviceps purpurea*, o LSD, foi

sintetizado pela primeira vez em 16 de novembro 1938 pelo químico suíço Albert Hofmann, no laboratório farmacêutico Sandoz, como parte de um programa de pesquisa para o uso terapêutico de alcaloides derivados do Ergot. A sigla LSD vem do nome em alemão Lysergsäurediethylamid, e o composto foi introduzido como um medicamento psiquiátrico em 1947 pelo laboratório farmacêutico Sandoz com o nome de Delysid® (MORAIS, 2019)

A relação com o número 25 indica, segundo o próprio Hofmann, que é o 25º produto de uma série de transformações químicas da molécula básica do ácido lisérgico. Porém, encontra-se na literatura a afirmação de que o número 25 refere-se à dose necessária para produzir alucinações, isto é, 25ug. A introdução de LSD no organismo é feita por meio da absorção sublingual, ou seja, o usuário introduz um pequeno pedaço de papel de filtro impregnado com o LSD, no qual se verificam também vários desenhos, ilustrações ou, então, um pequeno cristal da substância, conhecido popularmente como “microponto”, comprimido redondo com 1,6 mm de diâmetro, predominante nos anos 1970.

Quando o LSD foi introduzido no mercado ilícito, nos anos 1960, era comum sua aplicação em diferentes materiais absorventes, como balas de goma, papel de filtro, cubos de açúcar e pós farmacologicamente inertes que se introduziam em cápsulas vazias de gelatina. A quantidade de LSD aplicado era bastante variável, entre 20 e 500ug. Na década de 1980, o mais comum foi a dosagem sobre papel, porém não gotejando a droga sobre ele, e sim mergulhando-o, pré-impreso, em solução de LSD, tendo alcançando assim, maior uniformidade nas doses. Do papel impregnado, fazem-se pequenos quadrados picotados (DENARC, 2020)

A absorção dessa substância provoca efeitos que aparecem de 35 a 45 minutos após a administração e duram aproximadamente 6 horas. Inicia-se, então, um estágio de recuperação com duração de 7 a 9 horas após a administração, em que os sintomas tendem a diminuir. Ocorre uma oscilação entre as alucinações e os sentidos normais, conhecidas como "ondas de LSD". No estágio final, são observados efeitos de tensão e de fadiga, que podem durar vários dias. (OGA, 2012).

A distribuição de LSD se verifica em diversos órgãos, especialmente rim, fígado e pulmão, ao passo que, no sangue, no tecido adiposo e no cérebro, a concentração é comparativamente menor. No cérebro, a concentração não excede a 0,01% da dose administrada (OGA, 2012)

#### *Toxicodinâmica*

O mecanismo de ação do LSD não está totalmente elucidado; os trabalhos mostram que a droga age como um antagonista de auto receptor da 5-HT em receptores 5-HT1A, localizados no locuscoeruleus, nos núcleos da rafe e no córtex. Também atua como um agonista parcial em receptores 5HT1A pós-sináptico, possuindo alta afinidade com outros subtipos de receptores 5-HT1, como: 5-HT1B; 5-HT1D; e 5-HT1E. Efeitos do LSD nos receptores 5-HT2C, 5-HT5A, 5-HT6 e 5-HT7 são descritos, porém a sua relevância

ainda é incerta. No entanto, o efeito alucinógeno da droga, foi relacionado com a sua afinidade nos receptores 5-HT<sub>2</sub>, onde atua como um agonista, ação compartilhada por outros alucinógenos do grupo das fenilalquilaminas (mescalina, 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina) e das indoalquilaminas (psilocibina, DMT). Uma forte correlação foi verificada entre doses psicoativas desses alucinógenos e sua respectiva potência nos receptores 5-HT<sub>2</sub> (VACCARINO, et al., 2006).

Atualmente, estima-se que o LSD é um agonista parcial dos receptores 5-HT<sub>2A</sub>, especialmente pela expressão em células piramidais neocorticais. A ativação do 5-HT<sub>2A</sub> também leva ao aumento dos níveis de glutamato corticais, provavelmente mediada pelas vias aferentes talâmicas. No entanto, esse aumento na liberação de glutamato pode levar a uma alteração na transmissão corticocortical e corticosubcortical. O LSD apresenta efeito modular em receptores 5-HT<sub>2</sub> (estimulante) e 5-HT<sub>1</sub> (inibitório), podendo, assim, explicar como pode aparecer também como um antagonista (MORAIS, 2019)

Também há evidências de que o LSD interage com os sistemas dopaminérgicos. Em comparação com outros alucinógenos, o LSD interage agonisticamente e antagonicamente com os receptores centrais da dopamina D1 e D2. Porém, ainda não se sabe como esse mecanismo está envolvido na produção dos efeitos psicoativos do LSD. No entanto, estudos em humanos com a Psilocibina (mais seletiva em receptores 5-HT<sub>2A</sub>) demonstraram um aumento da liberação de dopamina, conforme evidenciado por uma diminuição de 20% da ligação de [<sup>11</sup>C] racloprida (composto sintético com ação antagonista em receptores D2) após administração oral (OGA, 2012)

Foi descoberto que a ativação dos receptores pelo LSD é tempo-dependente. Entre 15 e 30 minutos após administração oral de LSD em ratos, foi feito teste de estímulo discriminativo, o qual levou a uma ativação dos receptores 5-HT<sub>2A</sub>, ao passo que, aos 90 minutos, os receptores D2 começaram a mediar as principais reações provocadas pelo LSD. Esses dados sugerem uma interação entre receptores da dopa e serotonina, que pode explicar a enorme gama de efeitos provocada pelo LSD em seres humanos (OGA, 2012).

#### 4.2 Jurema

A *Mimosa tenuiflora*, ou jurema preta, foi identificada por Richard Evans Schultes (1993) como possuidora de um alcaloide que a princípio foi chamado de nigerina e posteriormente se demonstrou se tratar do alcaloide N,N-dimetiltriptamina (DMT), o mesmo alcaloide presente nas leguminosas relacionadas com o gênero *Anadenanthera* (CARNEIRO, 2004). Esse DMT, é a substância responsável pelas reações alucinógenas e apresenta uma maior quantidade disponível na casca da raiz, porém está igualmente disponível na casca do tronco (OLIVEIRA, 2009) e árvore da jurema é usada geralmente em cultos religiosos e algumas outras coisas, e elas apresentam características alucinógenas análogas.

### *Toxicodinâmica*

Levando em consideração que o DMT não age por via oral, acredita-se que há uma associação da jurema com uma espécie de arruda da síria, e que esta possuiria os componentes necessários para inibição da enzima MAO, provocando assim o seu efeito, isso se justifica pelo fato da jurema preta apresentar uma toxicidade alta, o que pode provocar o efeito hepatotóxico e hemólises, provocada pela presença de saponinas presente na jurema preta. O vinho da jurema apresenta em sua composição química um alcaloide denominado de DMT, que interage com sistema nervoso central (SNC) (ALMEIDA, et al., 2018)

Interfere no metabolismo das funções psíquicas, proporciona modificações de dimensões, assim como ilusões acústicas e ópticas. Também provoca alterações no humor, como depressão, euforia e ansiedade. Como a ação do DMT é bloqueada por uma enzima natural do organismo humano, os indígenas aprenderam a combinar a DMT com substâncias que contém  $\beta$ -carbolinas que neutralizam a enzima, permitindo que o DMT promova o efeito alucinógeno (SOUZA, et al., 2008).

### 4.3 Chá de Ayahuasca ou Chá de Santo Daime

Caapi e chacrona são duas plantas alucinógenas utilizadas como bebida, ingerida no ritual do Santo Daime, Culto da União Vegetal e de várias outras seitas. Esse ritual está bastante difundido no Brasil (existe nos Estados do Norte, São Paulo, Rio de Janeiro etc.), e seu uso em nossa sociedade teve origem entre os índios da América do Sul. No Peru, a bebida é chamada pelos índios quéchas de Ayahuasca (“vinho da vida”). As alucinações produzidas pela bebida são chamadas de mirações, e os guias dessa religião procuram “conduzi-las” para dimensões espirituais da vida. Uma das substâncias sintetizadas pelas plantas é a DMT (DENARC, 2020)

O chá de ayahuasca é feito através da fervura da casca do cipó de *Banisteriopsis caapi* (caapi ou jagube) com a mistura de folhas de *Psychotria viridis* (chacrona ou folha-rainha). A ayahuasca é utilizada em rituais por várias tribos indígenas da Bacia amazônica, e que o contato das populações não indígenas com a bebida no Brasil resultou em religiões que fazem o uso desse chá em seus rituais. Tudo regulamentado na resolução nº 5 do CONAD (Atual secretaria nacional Anti-Drogas) de 4 de novembro de 2004 (MARTINEZ, et al., 2009)

### *Toxicodinâmica*

O chá da ayahuasca é composto pela junção dessas duas plantas, o cipó e o Arbusto. Uma contendo o DMT e a outra, os inibidores da MAO (iMAO). O seu efeito alucinógeno surge da presença de alcaloides que constituem as propriedades fotoquímicas das plantas utilizadas para a confecção do chá, sendo

encontrados no Cipó B. caapi a harmanina (HRM), a harmalina (HRL) e a tetrahydroharmina (THH), chamados beta-carbolinas. Essas são os inibidores da monoamina oxidase encontrados no jagube. No arbusto psycotria, está presente o DMT principalmente em suas folhas. Sendo este considerado um dos mais potentes alucinógenos naturais encontrados na atualidade (DE SOUZA, 2011).

As beta-carbolinas evitam que as moléculas de DMT sejam quebradas através processo de desaminarção, originando o ácido indolo acético, ainda no intestino, possibilitando a chegada ao sistema nervoso central, mesmo sendo ingerida por via oral. Além disso, esses inibidores desempenham a função de estimular o aumento dos níveis de neurotransmissores como a serotonina, dopamina, norepinefrina e epinefrina no cérebro. Um desses inibidores, especificamente a tetra-hidro-harmina (THH), o segundo alcaloide mais presente no chá, atua inibindo a atividade da enzima de recaptção da serotonina, assim como a inibição da enzima MAO, o que ocasiona uma prolongação do efeito do DMT no SNC. A DMT passa a interagir nos neurônios ligando-se aos receptores e desempenhando afinidade pelos mesmos (DE SOUZA, 2011)

#### 4.4 Mescal ou Peyot

Trata-se de um cacto, também utilizado desde remotos tempos, na América Central, em rituais religiosos, que reproduz a substância alucinógena mescalina. Não existe no Brasil. (DENARC, 2020)

A mescalina é um alucinógeno presente em vários tipos de cactos, que foi abordado anteriormente. Foi separada do Peyot e pela primeira vez em 1897 por Arthur Heffter. Embora seja um alcaloide natural, consegue ser alcançada sinteticamente. A mescalina é ativa quando administrada por via oral, no entanto são essenciais doses que variam entre os 200-400 mg para que se gerem os efeitos planejados. A absorvência gastrointestinal acontece pouco tempo depois do consumo da substância, como tal, os efeitos simpaticomiméticos iniciam-se próximo de uma hora após a ingestão. Já os efeitos psicóticos surgem nas 4-6 horas seguintes (MORAIS, 2019)

#### *Toxicodinâmica*

Os efeitos simpaticomiméticos prevalente são náuseas intensas acompanhadas de êmese. No que se refere aos efeitos psicóticos, foram retratadas, alucinações auditivas, visuais, nervosismo emocional, paranoia e flashbacks. Este último efeito caracteriza-se por um ressurgimento de sintomas na falta de ingestão de um alucinógeno. A mescalina, por possuir a capacidade de atravessar a barreira placentária, tem sido relacionada casos de anomalias fetais. (GARCIA, 2016).

#### 4.5 Atropina, escopolamina e hiosciamina-beladona

(Atropa belladonna L.), datura (Datura, Stramonium, Dutra, Ceratocaulis e Brugmansia)

Conhecidas no Brasil como saia branca, trombeteira, maxixe bravo e outros nomes, as espécies de *Datura* ocupam lugar de destaque em função dos riscos que produzem. Algumas plantas desse gênero são largamente usadas como plantas ornamentais e, na medicina popular, por asmáticos, que preparam cigarros medicinais com suas flores. A beladona figurou como importante ingrediente de uma bebida de bruxaria na Idade Média e teve destacado papel na mitologia de quase todos os povos europeus. A planta tem alcaloides capazes de produzir alucinações, sendo que o principal componente psicoativo é a hiosciamina; contém, ainda, quantidades menores de escopolamina e traços de alcaloides menores do tropano (MARTINEZ, et al., 2009)

O principal componente da *Atropa belladonna* L. é a atropina, que pode ser obtida do sumo de seus frutos. Esse alcaloide foi utilizado por muito tempo em formulações de colírios para causar midríase (AL\_SNAFI, 2017)

Outra planta com os mesmos princípios ativos, a *Hyoscyamus niger* L., também foi utilizada na Europa como bebida e unguento de feitiçaria. Na Grécia e na Roma Antiga, alguns informes de "bebidas mágicas" indicam que essa preparação era servida frequentemente. Acredita-se que as sacerdotisas de Delfos faziam profecias sob os efeitos dessa bebida. (OGA, 2012)

A saia-branca (*Datura suaveolens* L.) da Família Solanaceae é uma planta alucinógena e muito disseminada no Brasil, podendo ser encontrada em terrenos baldios e todas as suas partes são tóxicas. Sua ingestão pode provocar taquicardia, estado de agitação, alucinação e nos casos mais graves, pode levar à morte (FIOCRUZ, 2020)

#### *Toxicodinâmica*

Inibe a neurotransmissão colinérgica central e periférica; o quadro clínico inicia-se rapidamente, começa com náuseas e vômitos pouco intensos, em seguida, surgem sintomas anticolinérgicos, caracterizados por pele quente, seca e avermelhada, secura das mucosas, principalmente bucal e ocular, taquicardia, midríase intensa, disúria, oligúria, distúrbios de comportamento, confusão mental e agitação psicomotora. Passando de um estado calmo e passivo para grande agitação e agressividade, voltando subitamente à atitude anterior. As alucinações são frequentes, principalmente visuais. Nos casos mais graves, após este período, o intoxicado começa a apresentar gradativamente depressão neurológica, com torpor e coma profundo, distúrbios cardiovasculares, respiratórios e óbito. No caso do contato com os olhos, desenvolve-se midríase marcante. (AL\_SNAFI, 2017).

#### 4.6 Cogumelos alucinógenos

O uso de cogumelos ficou famoso no México, onde desde antes de Cristo já eram utilizados pelos nativos daquela região. Ainda hoje, sabe-se que o “cogumelo sagrado” é usado por alguns pajés. Essa planta

recebe o nome científico de *Psilocybe mexicana* e dela pode ser extraída uma substância de poder alucinógeno: a psilocibina. No Brasil são encontradas pelo menos duas espécies de cogumelos alucinógenos, uma delas é o *Psilocybecubensis*, e a outra, espécie do gênero *Panaeolus*. (DENARC, 2020)

#### *Toxicodinâmica*

Os efeitos alucinógenos são produzidos por dois alcaloides, psilocina e psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina). Essas substâncias têm estruturas químicas semelhantes à da triptamina e, portanto, são substâncias de efeitos psicomiméticos devido à atuação sobre neurotransmissores serotoninérgicos (FARIA, 2017).

Outros efeitos da psilocibina são fundamentalmente simpaticomiméticos. Entre outros efeitos apresentados após a ingestão da psilocibina engloba intensos estados de agitação, ataxia, perturbação e disforia. As mudanças na percepção da forma e cor dos objetos ocorrem constantemente, assim como as alucinações visuais.

Apresentaram-se informações casos de crianças que consumiram grandes quantidades de psilocibina, apresentando sinais de hipertermia, convulsões e coma. Nos adultos, a intoxicação pela psilocibina resultou no aparecimento de convulsões. Por outro lado, em alguns casos, a administração intravenosa iniciou sintomas tais como: mialgia, hipoxemia e meta-hemoglobinemia ligeira. (GARCIA, 2016)

#### 4.7 Miristicina (*Myristica fragrans* Houtt -noz-moscada)

A noz-moscada, semente seca da *Myristica fragrans*, é uma especiaria muito utilizada em culinária, com várias aplicações médicas descritas desde o século VII, como medicamento para enfermidades do aparelho digestivo, rins, dores, e até como afrodisíaco, crença preservada até os dias de hoje (MARTINEZ, et al., 2009)

Intoxicações com a noz-moscada foram comuns desde a Idade Média até o século XIX. Na Índia, é consumida, podendo ser mastigada ou fumada com tabaco (OGA, 2012)

A ingestão do condimento, seja de modo acidental ou intencional em quantidades não usuais, causa intoxicações potencialmente letais, caracterizadas por quadros excitatórios, alucinatórios e distúrbios no aparelho digestivo. Pesquisadores identificaram no óleo essencial da semente, vários componentes que são precursores metabólicos de compostos do tipo MDA (metilendioxi-anfetamina), aos quais podem ser atribuídos os efeitos psicoativos. Segundo estes pesquisadores, é necessário 20g de noz-moscada, para obter efeitos psicoativos e devaneios. Para a dependência química semelhante a causada pelo consumo de anfetaminas, são utilizadas aproximadamente, 210mg de miristicina, 70mg de elemicina e 39mg de safrol, que podem ser convertidos, "in vivo", para as formas amínicas. Autores demonstraram experimentalmente a correlação entre o consumo de miristicina e a formação de adutos de DNA no fígado de animais de

laboratório e outros estudaram o metabolismo desta substância em ratos e em humanos, respectivamente, ficando demonstrado a oxidação pelo citocromo P 450 e a excreção das formas oxidativas pela urina (TEIXEIRA, et al., 2008)

#### *Toxicodinâmica*

Éteres aromáticos como a miristicina, o safrol e a elemicina são considerados responsáveis pelo efeito psicotrópico, admitindo-se a biotransformação deles em produtos do tipo anfetamínico ou aminopropafenona. Em doses elevadas, torna-se mais tóxica e perigosa, alterando as funções corporais normais, provocando delírio, cefaleia aguda, vertigem e náuseas (OGA, 2012).

### 5. BASES FISIOLÓGICAS E CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Alucinógenos e substâncias relacionadas constituem poderosa base experimental para investigar a correlação biológica dos estados alterados de consciência.

O estudo de alucinógenos em humanos é de suma importância porque as substâncias com essas propriedades afetam certas funções cerebrais que tipicamente caracterizam a mente humana, incluindo a cognição, volição, ego e auto-percepção, sendo que a finalidade de uso, o tempo e a frequência, assim como outras condições de exposição, serão determinantes na manifestação dos efeitos produzidos pelos alucinógenos (OGA, 2012).

A alucinação é o sintoma neuropsiquiátrico mais comum da Doença de Parkinson, ocorrendo em até 44% dos pacientes e podem ser atribuídas a múltiplos fatores como farmacologia, patologia, depressão, déficit cognitivo e distúrbios do ciclo sono-vigília. As alucinações visuais ocorrem em 27% das pessoas com psicose sendo mais comuns em idosos (SILVA, 2019)

As alucinações acontecem em cerca de 30% dos pacientes com doença de Alzheimer e 60% em pacientes com demência por corpos de Lewy, que se caracterizam pela redução da acetilcolina e anormalidades na expressão de receptores nicotínicos e muscarínicos. Estes fatos sugerem que a transmissão de acetilcolina tem influência na gênese das alucinações (SILVA, 2019)

Sendo assim, as alucinações foram descritas como efeitos contrários de inibidores seletivos de recaptção de serotonina, que aumentam a biodisponibilidade de serotonina na fenda sináptica. Assim, acredita-se que a serotonina tenha um papel importante nas alucinações (SILVA, 2019).

Portanto, é inegável a necessidade da continuidade de investigação a respeito do mecanismo de ação dessas substâncias e das possibilidades terapêuticas que têm sido apresentadas nos últimos anos.

A tabela a seguir (Tabela 1) resume os principais alucinógenos e seus mecanismos de ação, mostrando que apesar de diferenças em seu mecanismo de ação, aumentam neurotransmissores sobretudo ligados a

serotonina, podendo servir como base de estudo, seja para desenvolvimento de agentes terapêuticos, seja para melhor compreensão de distúrbios psiquiátricos ou doenças neurológica que envolvem esses neurotransmissores.

Tabela 1. Alucinógenos, princípio ativos e bases fisiológicas da toxicodinâmica

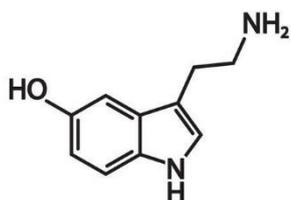
Alucinógeno	Origem	Nome popular	Princípio ativo	Mecanismos envolvidos
Dietilamina do ácido lisérgico	Metabolismo do fungo <i>Claviceps purpurea</i>	LSD	Ergotamina (alcaloides do Ergot)	Agonista serotoninérgico; inibidor da recaptção de serotonina; agonista dopaminérgico
Jurema	Vegetal <i>Mimosa tenuiflora</i>	Vinho da Jurema	alcaloide <u>NN</u> -dimetilriptamina (DMT)	Inibidor da MAO, inibidor da recaptção da serotonina
Ayahuasca	Vegetal <i>Banisteriopsis caapi</i> <i>Psycotria viridis</i>	Chá do Santo Daime	Beta-carbolinas	Inibidor da MAO
Mescal ou Peyot	Vegetal	Cacto peyot	Mescalina	Simpatomimético
Beladona	Vegetal <i>Atropa beladonna</i> <i>Datura stramonium</i>	Saia Branca	Atropina	Anticolinérgico
Psilocybe mexicana	Fúngica	cogumelos mágicos	Psilocibina	Simpatomimético
Miristicina	Vegetal	Noz-moscada	Miristicina	Dopaminérgico

Fonte: autores

Os alucinógenos podem ser classificados de acordo com sua estrutura química em dois grupos, ambos apresentando estrutura semelhante aos neurotransmissores 5-hidroxitriptamina e norepinefrina.

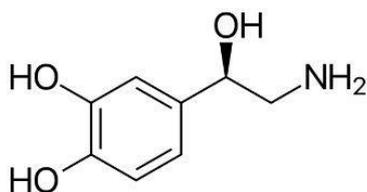
A comparação entre as estruturas dos alucinógenos com os neurotransmissores 5-hidroxitriptamina (5-HT) e norepinefrina (NA) permite observar a existência de grande semelhança estrutural, como visto nas figuras 1, 2, 3 e 4 a seguir. Alguns alucinógenos apresentam um núcleo indoletilamina semelhante ao do 5-HT, como o LSD, a psilocina e a psilocibina, ao passo que a mescalina e o DOM apresentam um núcleo feniletilamina semelhante ao da norepinefrina.

Figura 8 – Serotonina (5-hidroxitriptamina) - é um neurotransmissor, sua fórmula molecular é  $C_{10}H_{12}N_2O$  - 176.21 g.mol<sup>-1</sup>. (Uekane)



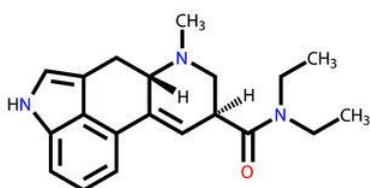
fonte: (SBQ, 2020)

Figura 9 – A Norepinefrina (NA) - fórmula  $C_8H_{11}NO_3$  - 169.16 g.mol<sup>-1</sup>, possui um importante papel relacionado ao déficit de atenção, às variações de humor e à ansiedade, bem como está relacionada a determinados quadros depressivos. Alguns aspectos relacionados à esquizofrenia também envolvem alterações em seus níveis.



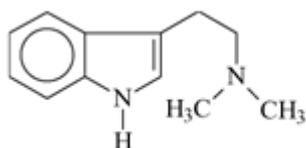
fonte: (SBQ, 2020)

Figura 10 - O LSD – fórmula  $C_{20}H_{25}N_3O$  é um perturbador ou alucinógeno sintético, é uma substância sintetizadas em laboratório, LSD é a abreviação de dietilamina do ácido lisérgico.



(PR. Sec. Edu., 2020)

Figura 11 – DMT - encontrada in natura em vários gêneros de plantas.



(SOUZA, et al., 2008)

O mecanismo de ação básico dos efeitos alucinógenos dessas substâncias não está totalmente esclarecido. É bem aceita a possibilidade de que os efeitos centrais dos alucinógenos podem estar ligados às alterações da neurotransmissão serotoninérgica central.

Desde o primeiro receptor de serotonina descrito na literatura em 1957, os conhecimentos sobre esse sistema de neurotransmissão têm se desenvolvido extensivamente. Atualmente, incluem-se vários subtipos do receptor 5-HT (5-HT1A, 1B, 1C, 1D, 5-HT2, 3 e 4), localizados na periferia e em todo o SNC, como região do córtex cerebral, sistema límbico, núcleo de rafe (HALL, 2017)

Os derivados de fenilisopropilamina interagem com alta afinidade e alto grau de correlação apenas com o receptor 5-HT2 e com uma correlação menos significativa aos receptores 5-HT1A e 5-HT1B. Contudo, outros dados farmacológicos sugerem que os dois últimos receptores citados podem não exercer papel de importância no mecanismo de ação dos alucinógenos. Como LSD tem efeitos alucinogênicos e comportamentais semelhantes aos de derivados fenilisopropilamínicos e demonstra alta afinidade pelo receptor 5-HT, parece que os efeitos psicoativos de ambos são mediados pela estimulação desse receptor. A ação extremamente potente do LSD indica um envolvimento secundário com o receptor 5-HT1 (MORAIS, 2019)

Segundo alguns autores, os alucinógenos estimulam auto-receptores de 5-HT, assim inibindo a recaptação da serotonina, aumentando sua permanência na fenda sináptica (OGA, 2012)

Os neurônios serotoninérgicos cerebrais estão envolvidos em diversas funções, como sono, humor, regulação da temperatura, percepção da dor e regulação da pressão arterial. Podem estar envolvidos, ainda, em condições patológicas, como depressão, ansiedade e enxaqueca. Neurônios serotoninérgicos são encontrados também no sistema nervoso entérico do TGI em torno dos vasos sanguíneos. A serotonina é metabolizada pela MAO em 5-hidroxiacetaldeído (HALL, 2017)

#### *Uso no tratamento de dependências de outras drogas e outras perspectivas*

Uma nova geração tem buscado o uso de alucinógenos não para recreação, mas para o tratamento de dependências e algumas doenças. Embora a maioria dessas substâncias seja legal, existe grande polêmica e preconceito quanto ao seu uso terapêutico.

As experiências psicodélicas produzidas pelos alucinógenos parecem produzir mudanças positivas de atitude, humor e comportamento, que, muitas vezes, são assimiladas de maneira mística, transformando as ações e o pensamento dos usuários. Frente a essa ação, ressurgiu a proposta de uso terapêutico de

alucinógenos. A psilocibina, por exemplo, está sendo utilizada para tratar cefaleias, ansiedade diante da morte, transtorno obsessivo-compulsivo, depressão e tabagismo (FARIA, 2017).

Alucinógenos tem sido usada com êxito no tratamento de dependência de heroína e cocaína. Ao contrário da metadona, que substitui o efeito dos opiáceos e também pode ser considerada indutora de dependência, alcaloides indólicos, alucinógenos apenas interrompem o fenômeno da compulsão, sem causar dependência, dor provocada pela síndrome de abstinência ou a frustração que se sente durante o tratamento. Ainda assim, são muitos os obstáculos para aprovação de seu uso terapêutico, pois, como outros alucinógenos, há necessidade de um controle em sua aplicação (MORAIS, 2019).

Atualmente, há estudos usando o LSD em humanos em alguns países, como Suíça e Reino Unido. Albert Hofmann defendeu o uso de LSD como medicamento até antes de sua morte. Em setembro de 2008, a Food and Drug Administration (FDA) abriu as portas novamente para pesquisas clínicas com pacientes terminais usando LSD. Isso pode sinalizar um interesse renovado em outros usos terapêuticos dos alucinógenos (OGA, 2012)

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem muitos tipos de substâncias com efeitos alucinógenos, os quais não podem ser desprezados, pois há muitas consequências e riscos; existem também aplicações das mesmas como agentes terapêuticos, com atenção para o estudo dos ativos a fim de estabelecer quais compostos poderiam ter efeitos controlados e direcionados para finalidade terapêutica.

Conforme o exposto neste estudo, a transmissão serotoninérgica parece estar intimamente relacionada ao mecanismo fisiológico das alucinações, porém não se pode descartar o envolvimento da dopamina e mesmo a participação da neurotransmissão colinérgica nesse processo. Uma proposta interessante seria a avaliação do papel dos neurotransmissores em diferentes áreas do cérebro, a partir de metodologias como a cintilografia cerebral.

É importante o aprofundamento nesses conhecimentos pois é uma forma de mostrar melhor os mecanismos fisiológicos, além de que muitos sistemas neuropsíquicos só foram descobertos a partir do estudo dos efeitos de algumas substâncias, como os efeitos dos sistemas opioides e endocanabinoides e a partir disso, essas substâncias podem ser aproveitadas em seu efeito terapêutico, quando se conhece bem sua toxicidade e toxicodinâmica.

Muitos ativos de plantas serviram como base para desenvolvimento de novos fármacos, e, ao mesmo tempo permitiram o esclarecimento de mecanismo fisiopatológicos importantes. Dessa forma, considerando que as alucinações estão entre os sintomas característicos da esquizofrenia e outros

transtornos psicóticos, além de figurarem entre doenças neurodegenerativas, o estudo dos alucinógenos e seus mecanismos podem contribuir para diversos avanços nessa área.

## Referências

- Acad. Nac. Pol. 2020. Perguntas e respostas sobre drogas. Academia Nacional de Polícia. [Online] 2020. <http://www.pf.gov.br/anp/institucional/prevencao-as-drogas-gpred/perguntas-e-respostas-sobre-drogas>.
- AL\_SNAFI, A. E. 2017. Medical importance of *Datura fastuosa* (syn: *Datura metel*) and. IOSR Journal Of Pharmacy . 2, 2017, Vol. 7.
- ALMEIDA, D. F., SILVA, A. L. e ASSIS, T. J. C. F. 2018. Dimetiltryptamina: alcalóide alucinógeno no Sistema Nervoso Central. Acta Brasiliensis 2(1):28-33, 2018. 2018, Vol. 2, 1, pp. 28-33.
- ARANHA, M. 2004. Etiologia das alucinações. iências & Cognição . 2004, Vol. 2.
- DE SOUZA, P.A. 2011. Alcaloides e o chá de ayahuasca: uma correlação dos "estados alterados da consciência" induzido por alucinógenos. Rev. bras. plantas med. . 3, 2011, Vol. 13.
- DENARC. 2020. Divisão estadual de Narcóticos. Sec. Seg. Púb. Paraná. [Online] 2020. <http://www.denarc.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=38>.
- ECKSCHMIDT, F., ANDRADE, A. G. e OLIVEIRA, L. G. 2013. Comparação do uso de drogas entre universitários brasileiros, norte-americanos e jovens da população geral brasileira. J. bras. psiquiatr. . 3, 2013, Vol. 62.
- FARIA, J. F. 2017. Uma revisão sobre o *Psilocybe* sp. e a substância Psilocibina. 2017.
- FIOCRUZ. 2020. Sinitox Materiais Educativos. SINITOX. [Online] 2020. [http://www.fiocruz.br/sinitox\\_novo/media/plantas\\_toxicas.pdf](http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/media/plantas_toxicas.pdf).
- GARCIA, P. R. P. 2016. Dissertação para obtenção do grau de Mestre no Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. Toxicidade e risco dos alucinogénios. 2016. <http://hdl.handle.net/10400.26/17594>.
- HALL, J. E. 2017. Tratado de Fisiologia Médica. s.l. : Guanabara-Koogan, 2017.
- MARTINEZ, S. T., ALMEIDA, M. R. e PINTO, A. C. 2009. Alucinógenos naturais: um voo da Europa Medieval ao Brasil. Quím. Nova. 9, 2009, Vol. 32.
- MORAIS, C. L. 2019. Efeitos neurobiológicos das drogas recreativas. FCS - DCM | Dissertações de Mestrado e Teses de Doutorado. 2019. <http://hdl.handle.net/10400.6/8771>.
- NOBRE, N. S., CORTIANA, S. e FILHO, A. S. A. 2013. A neurociência das alucinações auditivas . Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria. 1, 2013, Vol. 17.
- OGA, S. 2012. Fundamentos de Toxicologia. São Paulo : Zanini-Oga, 2012.

PEREIRA, D. S., et al. 2018. Uso de substâncias psicoativas entre universitários de medicina da Universidade Federal do Espírito Santo. J. bras. psiquiatr. 2018, Vol. 57, 3.

PR. SEC. EDU. 2020. Cadernos temáticos - prevenção ao uso de drogas. Secretaria da Educação do Estado do Paraná. [Online] 2020.

<http://www.quimica.seed.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=255>.

PR. Sec. Edu. 2020. Tipos de LSD. Sec. Educ. Paraná. [Online] 2020.

<http://www.quimica.seed.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=266>.

RIBEIRO, D. R. e CARVALHO, D. S. 2015. O padrão de uso de drogas por grupos em diferentes fases de tratamento nos Centros de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas (CAPS-AD). J. Bras. Psiquiatr. 2015, Vol. 64, 3.

SBQ. 2020. Quím. Nov. Inter. Química Nova Interativa- Sociedade Brasileira de Química. [Online] 2020.

[http://qnint.s bq.org.br/qni/popup\\_visualizarMolecula.php?id=A\\_3wEphgIKdNJPdfpgLli2c4IdoShPwAGVPr65nAURp6Buw-v5W-cbSIBtfu22aXCezfvV1R6MGpNLOtJPYeKg==](http://qnint.s bq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=A_3wEphgIKdNJPdfpgLli2c4IdoShPwAGVPr65nAURp6Buw-v5W-cbSIBtfu22aXCezfvV1R6MGpNLOtJPYeKg==).

SILVA, S. L. P. 2019. UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR - Ciências da Saúde. 2019.

SOUZA, R. S. O., et al. 2008. Jurema-Preta (*Mimosa tenuiflora* [Willd.] Poir.): a review of its traditional use, phytochemistry and pharmacology. Braz. arch. biol. technol. 5, 2008, Vol. 51, Sept./Oct.

TEIXEIRA, G.F.; BUFFON, J. G.; BAISCH, A. L. M.; FURLONG, E. B. 2008. Myristicin contents in nutmeg (*Myristica fragans*, Houtt) preparations. Rev. Inst. Adolfo Lutz (Impr.) v.67 n.1 São Paulo, 2008.

UEKANE, T. M. Química Nova interativa. Química Nova interativa - Sociedade Brasileira de Química. [Online] [http://qnint.s bq.org.br/qni/popup\\_visualizarMolecula.php?id=R1-wsq6m-V20S1EV1jHPAbANbWkACILZLsIkt1qqO37lsaSCY4TZfwMmCxqMd8oA1ieAk6Itl\\_SnPA4fx1RQtg==](http://qnint.s bq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=R1-wsq6m-V20S1EV1jHPAbANbWkACILZLsIkt1qqO37lsaSCY4TZfwMmCxqMd8oA1ieAk6Itl_SnPA4fx1RQtg==).

VACCARINO, F. e ROTZINGER, S. 2006. Neurociências: consumo e dependência de substâncias psicoativas. [Online] 2006. [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/en/Neuroscience\\_P.pdf](https://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience_P.pdf).