

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Pedro Quartiero Marmontel

**Mecanismos de ação dos psicodélicos serotoninérgicos clássicos e os circuitos cerebrais
envolvidos**

Porto Alegre
2020

Pedro Quartiero Marmontel

Mecanismos de ação dos psicodélicos serotoninérgicos clássicos e os circuitos cerebrais envolvidos

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Biomedicina.

Orientador(a): Prof^a Dr^a Denise M. Zancan

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Marmontel, Pedro
Mecanismos de ação dos psicodélicos
serotoninérgicos clássicos e os circuitos cerebrais
envolvidos / Pedro Marmontel. -- 2020.
100 f.
Orientadora: Denise Zancan.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Ciências Básicas da Saúde, Curso de Biomedicina,
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Psicodélicos. 2. Rede de Modo Padrão. 3.
Consciência. 4. Neurociência. 5. Neuroimagem. I.
Zancan, Denise, orient. II. Título.

Pedro Quartiero Marmontel

Mecanismos de ação dos psicodélicos serotoninérgicos clássicos e os circuitos cerebrais envolvidos

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 14 de dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Ana Paula Herrmann - UFRGS

Mirna Bainy Leal - UFRGS

Denise M Zancan - UFRGS (orientadora)

Agradecimentos:

Agradeço a minha mãe e meu irmão, os professores e acadêmicos que me inspiram e tornaram possível essa caminhada. Obrigado por serem a melhor família que existe.

Rafa (*Head of Genetics*), pelo sentimento que me passastes de sempre ter alguém do meu lado, me sentir bem sempre era possível. Obrigado por ser essa pessoinha tão especial.

Agradeço muitíssimo a Leticia por me aguentar choramingando todo o trajeto deste trabalho. Me alegra que cada vez mais, continuamos somando ao processo um do outro. Obrigado por compartilhar comigo um pouco da tua força.

Um agradecimento especial a minha orientadora Denise Zancan, que embarcou comigo em plena pandemia, sempre disponível para me auxiliar. Indescritível a honra que sinto em poder ter sido orientado por uma professora e cientista que admiro tanto.

Às professoras Ana Paula Herrmann e Mirna Bainy Leal por aceitarem participar da banca examinadora deste trabalho de conclusão de curso.

RESUMO

Psicodélicos são substâncias psicoativas capazes de alterar drasticamente a percepção e o modo como enxergamos o mundo. Cada vez mais pesquisas nesta área observam o potencial de tais substâncias em servir de modelo para o estudo das bases neurobiológicas da consciência, vias moleculares de sinalização, psicoterapia e confecção de novos fármacos para produção de saúde mental. Neste trabalho será abordado o grupo dos psicodélicos serotoninérgicos clássicos, as lisergamidas (LSD), as triptaminas (DMT e psilocibina) e fenietilaminas (mescalina, DOB) que principalmente através do agonismo ao receptor metabotrópico 5-HT_{2A} causa a ativação de vias de sinalização e proteínas efetoras levam ao surgimento de efeitos subjetivos. As hipóteses de mecanismos de ação envolvidos neste processo serão discutidas. Estudos em neuroimagem, principalmente através de ressonância magnética, são utilizados para mapear a atividade cortical e conectividade entre diferentes regiões, sendo instrumentais na busca pela elucidação dos mecanismos de ação dos psicodélicos. A Rede de Modo Padrão é conhecida por estar envolvida em processos de autorreferencia e um aumento de atividade em processos de mentação interna, recentes estudos têm encontrado relação destes circuitos com a experiência psicodélica. Através da revisão dos artigos relevantes sobre essas questões dos psicodélicos, este trabalho pretende ressaltar as questões ainda não respondidas pelos estudos realizados e servir como orientação e conhecimento básico para os interessados em futuras pesquisas que visem análises em grande escala sobre a ação dos psicodélicos no cérebro ou sobre os mecanismos de ação, processos moleculares e vias de sinalização, que possam, enfim, contribuir com a compreensão dos efeitos subjetivos destas substâncias e para as bases neurobiológicas da consciência.

Palavras-chave: Consciência. Psicodélicos. Rede de modo padrão.

ABSTRACT

Psychedelics are psychoactive substances capable of drastically altering our perception and the way that we see the world. Research in this area are increasingly proving to be a model to the study of neurobiological foundations of conscience, molecular signalization, psychotherapy and design of new drugs for mental disorders. This review will discuss the classical serotonergic psychedelics, the lysergamides (LSD), tryptamines (DMT and psilocybin) and feniletilamines (mescaline, DOB) that mainly through agonism of the metabotropic 5-HT_{2A} receptor provokes the activation of signaling pathways and effector proteins that lead to the emergence of subjective effects. The hypothesis of mechanisms of action involved in this process will be discussed. Mainly through magnetic resonance, neuroimaging studies are utilized to map the cortical activity and connectivity between different regions, being critical in the search of elucidating the mechanisms of action of the psychedelics. The default mode network is known for being involved in auto reference and internal mentation processes, recent studies have found links between this neural circuits and the psychedelic experience. By reviewing the relevant academic research in this area, this article aims to highlight the questions not yet answered by the papers and intends to be a support for future research using large scale analysis to study the full effects of psychedelics or specific mechanisms of action, molecular processes and signaling pathways, which can ultimately contribute to the understanding the subjective effects of these substances and to the neurobiological bases of consciousness.

Keywords: Consciousness. Psychedelics. Default Mode Network.

LISTA DE QUADROS:

Quadro 1: Classificação dos psicodélicos clássicos.....	24
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: As funções da proteína G.....	25
Figura 2: Seletividade funcional.....	25
Figura 3: A estimulação da produção de IP por 5-HT, LSD, DOM e lisurida no receptor 5HT _{2A} e 5HT _{2C}	26
Figura 4: Estrutura molecular 2D da psilocibina, psilocina e serotonina.....	27
Figura 5: Arquitetura e interações ligante-receptor do LSD ligado ao receptor 5-HT _{2B} humano.....	29
Figura 6: Estrutura do LSD e seus análogos.....	30
Figura 7: Recrutamento de β -arrestina 2 pelas lisergamidas.....	30
Figura 8: Imagem de fluxo cerebral (rCBF) através da técnica com ¹³³ Xe.....	33
Figura 9: Áreas de Brodmann.....	34
Figura 10: Áreas de Brodmann, PCC/RSC.....	34
Figura 11: Anticorrelações.....	38
Figura 12: CBF de cérebro em grupo placebo e grupo LSD.....	42
Figura 13: Resultados do MEG.....	43
Figura 14: Design experimental das sessões de fMRI e Hemisférios cerebrais com as áreas de Brodman (BA).....	45
Figura 15: Média de BOLD em áreas de Brodmann específicas.....	46
Figura 16: A hipótese do cérebro entrópico.....	54
Figura 17: Quadro explicativo de termos da teoria de redes.....	55
Figura 18: Gráfico das análises topológicas dos dados obtidos através de fMRI do estudo de Petri et al (2014).....	56
Figura 19: Estrutura molecular dos compostos retirados de Ray (2010).....	58
Figura 20: Nuvens de palavras.....	59
Figura 21: Correlação entre as similaridades dos relatos de efeitos subjetivos, perfis de afinidades de ligação e estrutura molecular.....	59
Figura 22: Pontuações dos principais componentes para cada composto.....	61
Figura 23: Correlações entre afinidades de ligação e componentes principais dos relatos de efeitos subjetivos.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2Cx	Dimetoxifeniletilaminas substituídas do inglês <i>Dimethoxyphenethylamines</i>
2C-E	2,5-Dimetoxi-4-etilfenetilamina do inglês <i>2,5-Dimethoxy-4-Ethylphenethylamine</i>
5-HT	Serotonina
5-HT _{2A}	Receptor serotoninérgico da família 2 subtipo A
5-HT _{2AR}	Receptor 5-HT _{2A}
5-MeO-DMT	5-Metoxi-N,N-Dimetiltriptamina
7TM	7 Domínios Transmembrana do inglês <i>7 Transmembrane</i>
AA	Ácido araquidônico
ASC	Questionário de 11 fatores de estados de consciência alterados, do inglês <i>11-Factor Altered States of Consciousness questionnaire</i>
ASL	Marcação através do <i>spin</i> arterial do inglês <i>Arterial Spin Labelling</i>
BA	Áreas de Brodmann
BOLD	Dependente do nível de oxigênio do sangue, do inglês <i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
CHO	Células de ovário de hamster chinês do inglês <i>Chinese Hamster Ovary Cells</i>
DAT	Transportador de dopamina do inglês <i>Dopamine Transporter</i>
DIPT	Diisopropiltriptamina
DMT	Dimetiltriptamina
DOI	2,5-Dimetoxi-4-Iodo-anfetamina
DOM	2,5-Dimetoxi-4-Metil-anfetamina
DOR	Receptor opióide δ do inglês <i>δ Opioid Receptor</i>
DOx	Dimetoxianfetaminas substituídas na posição 4 do inglês <i>4-Substituted-2,5-dimethoxyamphetamines</i>
EEG	Eletroencefalograma
ERG	Ergolina
Fig.	Figura
fMRI	Ressonância magnética funcional do inglês <i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>

fcMRI	Ressonância magnética de conectividade funcional do inglês <i>Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging</i>
GLUT-4	Transportador de Glicose 4
GPCR	Receptor acoplado a proteína G do inglês <i>G Protein-Coupled Receptor</i>
GRKS	Quinase de receptor acoplado a proteína G do inglês <i>G Protein-coupled Receptor Kinase</i>
GTP	Trifosfato de guanosina do inglês <i>Guanosine Triphosphate</i>
HEK-293	Células de rim humano embrionárias da linhagem 293 do inglês <i>Human Embryonic Kidney Cells</i>
HTR	Resposta de movimento da cabeça do inglês <i>Head Twitch Response</i>
IP	Fosfato de inositol do inglês <i>Inositol Phosphate</i>
IPL	Lobo parietal inferior do inglês <i>Inferior Parietal Lobe</i>
KO	Tipo Knockout
KOR	Receptor opióide κ do inglês <i>κ Opioid Receptor</i>
LSA	Amida de ácido D-lisérgico do inglês <i>d-Lysergic Acid Amide</i>
LSD	Dietilamida do ácido lisérgico do inglês <i>Lysergic Acid Diethylamide</i>
MDMA	Metilenedioximetanfetamina
MEF	Fibroblastos embrionários de camundongo do inglês <i>Mouse Embryonic Fibroblast</i>
MEG	Magnetoencefalograma
MOR	Receptor opióide μ do inglês <i>μ Opioid Receptor</i>
mPFC	Córtex Pré Frontal Medial do inglês <i>Medial Pré-Frontal Cortex</i>
MTL	Lobo Temporal Medial do inglês <i>Medial Temporal Lobe</i>
NBOMe	25I-NBOMe
NIHM-PDP	Programa de triagem de drogas psicoativas do inglês <i>Psychoactive Drug Screening Program</i>
NK	Exterminadora natural do inglês Natural Killer
NMDA	Receptor NMDA (N-Metil-D-Aspartato)
OPZ-AOV	Escala de medida dos estados alterados da consciência do inglês <i>The Altered State Consciousness Rating Scale</i>
PCA	Análise de componentes principais do inglês <i>Principal Component Analysis</i>
PCC	Córtex cingulado posterior do inglês <i>Posterior Cingulate Cortex</i>

PET	Tomografia por emissão de positrões do inglês <i>Positron Emission Tomography</i>
PI	Fosfatidilinositol do inglês <i>Phosphatidylinositol</i>
pKc	Proteína Quinase C do inglês <i>Protein Kinase C</i>
PLA ₂	Fosfolipase A ₂ do inglês <i>Phospholipase A₂</i>
PLC	Fosfolipase C do inglês <i>Phospholipase C</i>
rCBF	Fluxo cerebral regional do inglês <i>Regional Cerebral Blood-Flow</i>
REM	Movimento rápido dos olhos do inglês <i>Rapid Eye Movement</i>
RRAz	R,R-Azetidina
RSC	Córtex Retrosplenial do inglês <i>Retrosplenial Cortex</i>
SERT	Transportador de serotonina do inglês <i>Serotonin Transporter</i>
SIT	Pensamentos independentes de estímulos do inglês <i>Stimulus Independent Thoughts</i>
SSAz	S,S-Azetidina
VAS	Escala analógica visual do inglês <i>Visual Analogue Scale</i>
WT	Tipo Selvagem do inglês <i>Wild Type</i>
YFP	Proteína florescente amarela do inglês <i>Yellow Fluorescent Protein</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS:.....	19
3. Ações e efeitos dos psicodélicos.....	20
3.1 Vias moleculares envolvidas no mecanismo de ação de psicodélicos.....	20
3.2 Rede de Modo Padrão (<i>Default Mode Network</i>).....	33
3.3 Rede Visual (V1): <i>Vendo de olhos fechados</i>.....	44
3.4 EEG e psicodélicos.....	49
3.5 Integração em grande escala.....	51
4. ARTIGO CIENTÍFICO:.....	63
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS:.....	77
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78
ANEXO A – INTERAÇÃO A RECEPTORES.....	93
ANEXO B – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA “<i>Trends in Psychiatry and Psychotherapy</i>”.....	95

1. INTRODUÇÃO

“Não me parece ser um exagero dizer que, psicodélicos, usados com responsabilidade e com devido cuidado, podem ser para a psiquiatria o que o microscópio é para biologia ou para medicina, ou o telescópio para a astronomia. Essas ferramentas tornam possível o estudo de processos importantes que durante condições normais não podem ser observados” (GROF, 1980 e prefácio de Stanislav Grof para STOLAROFF, 2004). Drogas psicodélicas são utilizados pelos seres humanos há milênios (SHULTES; HOFMANN; RATSCH, 2001). Relatos de experiências com estas substâncias fazem parte da história da humanidade: o uso de ayahuasca pelas comunidades indígenas da Amazônia (TRUJILLO et al., 2010), a síntese da dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e a descrição de seus efeitos por Hofmann (HOFMANN, 1979a) e a publicação de *PIHKAL* e *TIHKAL* por Alexander e Ann Shulgin (SHULGIN; SHULGIN, 1991; SHULGIN; SHULGIN, 1997).

Devido a sua potente propriedade de modificar o comportamento humano, cientistas de diversas áreas se interessaram em estudar as propriedades de drogas psicoativas. O isolamento da mescalina a partir do cacto peiote, por Arthur Heffter em 1897, abriu portas para o estudo de tais substâncias. Após o começo do estudo do LSD por Hofmann (HOFMANN, 1979b), houve a partir de 1950, uma grande produção de cientistas de diferentes áreas do conhecimento, principalmente da saúde e ciências cognitivas sobre os psicodélicos, porém devido ao seu atrelamento a contracultura, as drogas foram colocadas na lista de substâncias controladas do tipo mais restritivo, criminalizando a posse e o uso de psicodélicos. A adição do LSD, a mescalina e a psilocibina na lista de drogas “*schedule I*” (alto risco para o abuso) pelos Estados Unidos da América em 1970, junto com o surgimento de legislações proibicionistas em outros países, causou uma pressão política, cultural e social que atrasou por muitos anos a produção de conhecimento sobre drogas psicodélicas (NUTT; KING; NICHOLS, 2013).

Após este hiato na produção científica na área, um novo movimento surge em direção a novas metodologias, com o surgimento de diversos projetos e novas abordagens (SESSA, 2012). Em contraste, a maioria das pesquisas da década de 60 tinham um valor individual e pautado nas experiências subjetivas pessoais de psicodélicos, atualmente a realização de testes clínicos, em modelos animais e estudos de neuro imagem têm ganhado relevância (CANAL, 2018) trazendo novos aspectos da pesquisa acadêmica na área.

Com a observação de que a molécula de LSD e a serotonina (5-HT), na época conhecida apenas pela sua função vasoconstritora (RAPPORT, 1949), possuem estruturas

semelhantes (NICHOLS, 2016). Pesquisas posteriores revelaram a presença da 5-HT no cérebro de mamíferos (TWAROG; PAGE, 1953), iniciando o estudo da serotonina como uma molécula moduladora do sistema nervoso. A serotonina é um neurotransmissor que interage com uma gama de proteínas no sistema nervoso central e periférico, existem sete famílias de receptores serotoninérgicos, que desencadeiam diversos processos envolvendo diferentes vias de sinalização (AZMITIA 2001; SIEGEL et al., 2006).

Ainda que o termo psicodélico não agrada boa parte da comunidade científica (NICHOLS, 2016), ele é usado há seis décadas, foi proposto por Humphry Osmond em 1957. Os psicodélicos ou alucinógenos serotoninérgicos clássicos se enquadram em uma das categorias: triptaminas, incluindo variações desta indolamina, e o grupo que inclui variações da estrutura da feniletilamina (Tabela 1). Não consta na tabela abaixo um análogo da feniletilamina, que é a metilenodioximetanfetamina (MDMA, popularmente chamado de *ecstasy* ou êxtase), o qual causa efeitos psicoativos, mas com somente uma sobreposição parcial com os psicodélicos clássicos, já que atua mais na liberação de serotonina do que como agonista do receptor 5-HT_{2A} e não se adapta bem na definição de alucinógenos (NICHOLS, 2004). Assim como o MDMA, outras drogas também são chamadas algumas vezes de psicodélicos (antagonistas do NMDA, salvinorina A, ibogaína), mas por terem mecanismos e efeitos diferentes não serão tratados nesta revisão. Visando os objetivos desta revisão serão abordados como alucinógenos ou psicodélicos apenas as substâncias com psicofarmacologia semelhante à dos compostos naturais mescalina, psilocibina e DMT, incluindo as substâncias sintéticas dietilamida do ácido lisérgico, 2,5-dimetoxianfetaminas substituídas e feniletilaminas com substituintes em N-benzil. Estas substâncias possuem, como característica comum, a atividade primária agonista ou agonista parcial do receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}. São drogas fisiologicamente seguras, com exceção das NBOMe, e não causam adicção física, ainda que causem tolerância. Serão apresentados os efeitos sobre as áreas corticais, em que estão localizados com maior densidade os receptores 5-HT_{2A}, e os mecanismos moleculares de ação destas substâncias, relacionando, sempre que possível, com seus efeitos sobre o córtex cerebral.

Quadro 1 – Classificação dos psicodélicos clássicos

Categoria de psicodélicos clássicos	Exemplos		Fonte/Origem
Lisergamidas	LSD, dietilamida do ácido lisérgico		Sintetizada por A. Hofmann em 1938 a partir do ácido lisérgico extraído do fungo <i>Claviceps</i> (fungo que infecta cereais).
Triptaminas	Psilocibina, O-fosforil-4-hidróxi-N,N-dimetiltriptamina		Componente de cogumelos do gênero <i>Psilocybe</i> .
	DMT, dimetiltriptamina		Composto ativo da ayahuasca, extraída do cipó <i>Psychotria viridis</i> .
Fenilalquilaminas	Feniletilaminas	Mescalina, 3,4,5-trimetoxi-fenetilamina	Principal agente psicoativo do cacto peyote (<i>Lophophora williamsii</i>), do cacto Sao Pedro (<i>Echinopsis pachanoi</i>) e do cacto tocha peruana (<i>Echinopsis peruviana</i>)
		Feniletilaminas com substituintes em N-benzil NBOMe, N-(2-metoxibenzil)-2,5-dimetoxi-4-substituinte fenetilamina	Sintetizada por Ralf Heim (2003)
	Fenilisopropilaminas	DOI (2,5-dimetoxi-4-iodoamfetamina) DOM (2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina)	Sintetizadas por Shulgin em 1963 com substituição na posição 4 da anfetamina (Shulgin & Shulgin, 1991)

Fonte: Shulgin & Shulgin, 1991; Nichols 2012.

As lisergamidas (LSD), triptaminas (psilocibina e DMT) e feniletilaminas (mescalina, DOB) são exemplos de substâncias psicoativas consideradas psicodélicos serotoninérgicos clássicos, pois são agonistas do receptor 5-HT₂ (variando entre os subtipos, A, B e C), receptor metabotrópico acoplado a proteína G_{oq}. Este receptor acoplado à proteína G (GPCR:

G-protein-coupled receptor) ativa principalmente a via de sinalização da fosfolipase C β que estimulando a hidrólise de fosfatidilinositol (PI) leva a produção e ativação de proteína quinase C (pKc) (SANDERS-BUSH; BURRIS; KNOTH, 1988; JOPE; SONG; POWERS, 1994). Por algum tempo se acreditou que a experiência psicodélica era causada desta forma, porém surgiram algumas complicações nesta teoria. O LSD, possui alta afinidade ao receptor 5-HT_{2A}, porém é um fraco agonista desta via (EGAN et al., 1998), indicando que ligação a vários receptores deste tipo por uma molécula não necessariamente leva a ativação desta via de sinalização em específico (CANAL, 2018). O receptor 5-HT₂, pode ativar outras vias metabólicas dependendo do subtipo de proteína G acoplados a ele, e algumas desta vias, como por exemplo a via da G α 13 não dependente de fosfolipase D, tem atividades difíceis de serem mensuradas experimentalmente (BARCLAY et al., 2011; MCGREW; CHANG; SANDERS-BUSH, 2002). Além disso, a clorpromazina, antagonista do receptor 5-HT_{2A} que bloqueia a via Goq (CANTON; VERRIÈLE; MILLAN, 1994), não tem a capacidade de impedir a atividade psicodélica do LSD (CLARK; BLISS, 1957). Os estudos de Canton, Verrièle e Millan (1994) e Egan (1998) são exemplos da tentativa de elucidar o mecanismo de ação da experiência psicodélica, pois as vias de sinalização específicas que levam as experiências subjetivas, e o porquê de diferentes substâncias psicodélicas causarem efeitos mentais tão diferentes ainda não foram esclarecidos.

O advento de tecnologias novas na área da imagem também contribuiu para a renascença da pesquisa em psicodélicos (SESSA, 2012), possibilitando um melhor entendimento da atividade e conectividade das diferentes áreas cerebrais durante o uso de tais substâncias. O cérebro sob o efeito de psicodélicos entra em um estado consciente “primário”, perfil de conectividade que “precede o desenvolvimento do ser humano moderno e adulto” (CARHART-HARRIS et al., 2014). Este estado depende da rede do modo padrão ou rede cerebral padrão (DMN: *default mode network*), rede neural envolvida em processos de autorreferência (QIN; NORTHOFF, 2011). A transição para este diferente estado consciente aconteceria quando a DMN se desconecta dos lobos temporais, migrando para um estado de maior entropia cerebral. Além disso, testes clínicos que exploram o uso de psicodélicos no tratamento para depressão, ansiedade e adicção mostram cada vez mais resultados positivos (GROB et al., 2011; JOHNSON et al., 2014; GASSER et al., 2014; DAVIS et al., 2020), mostrando que tais substâncias também possuem potencial na pesquisa da confecção de novos fármacos para produção de saúde mental.

A pesquisa nestas áreas, seja na confecção de novas teorias da mente, ou testes clínicos randomizados, caminham para um novo entendimento da neurobiologia cerebral sob a

influência de substâncias psicoativas. Este trabalho se propõe a revisar as principais metodologias, experimentais e teóricas, que abordam drogas psicodélicas, visto que é um assunto que não para de crescer nas últimas décadas (SESSA 2012; CANAL 2018), e ainda possui muitas perguntas a serem respondidas (KYZAR et al., 2017). O melhor entendimento do mecanismo de ação, e circuitaria envolvida na produção do estado subjetivo da experiência psicodélica nos ajudará a pavimentar um novo entendimento de estados conscientes e novas possibilidades terapêuticas para o tratamento de sofrimento psíquico.

2. OBJETIVOS:

Esta revisão pretende utilizar a bibliografia disponível para relacionar: (1) a mudança de comportamento com as áreas cerebrais afetadas, sob o uso de psicodélicos principalmente com estudos que envolvem imagem (2) e os efeitos subjetivos com o que se sabe sobre o mecanismo de ação dos psicodélicos, com o intuito de criar um panorama, facilitando futuros ensaios e criando novas perguntas de pesquisa para elucidar a complexa neurofisiologia envolvida no uso de substâncias psicodélicas.

3. Ações e efeitos dos psicodélicos

3.1 Vias moleculares envolvidas no mecanismo de ação de psicodélicos

O LSD serviu como modelo, impulsionando a pesquisa e o interesse em elucidar o mecanismo de ação dos psicodélicos. Com o início do estudo da substância, após a acidental autoingestão de uma quantidade colossal do princípio ativo por Hofmann e suas posteriores publicações sobre a sua propriedade psicodélica (HOFMANN, 1979b), o LSD atraiu a atenção de muitos cientistas, que se perguntavam qual seriam os mecanismos de ação por trás desta substância capaz de causar esta intensa e peculiar mudança na consciência. O LSD possui uma estrutura tetracíclica, a ergolina, núcleo presente em “Alcalóides do Ergot”, moléculas derivadas do triptofano, maior grupo de metabólitos nitrogenados fúngicos encontrados na natureza (SCHIFF, 2006). Esta estrutura é muito semelhante à serotonina, o que levou as pesquisas nesta direção, culminando com Andén et al. (1968) afirmando que o LSD possui agonismo a receptores de serotonina no cérebro e posteriormente, quando surgiram antagonistas específicos para receptores de serotonina (pirenperona e cetanserina), Glennon et al. (1983, 1984) confirmou a hipótese com testes de discriminação em ratos (NICHOLS, 2016). Os testes de discriminação com ratos, apesar de serem valiosos para a predição do efeito em humanos (CANAL, 2018) apresentam um limite interpretativo pelos efeitos subjetivos das experiências psicodélicas nos humanos.

Após esta indicação, Vollenweider et al. (1998) traz o primeiro de dois estudos importantes para a iluminação de um dos principais alvos dos psicodélicos clássicos. No primeiro estudo o grupo realiza um experimento (teste clínico controlado, com grupo controle placebo) onde foi dado a indivíduos psilocibina, em grupos que tinham sido pré tratados com cetanserina, haloperidol (antagonista do receptor D_2), ou risperidona (antagonista dos receptores $D_2/5-HT_{2A}$). Os efeitos subjetivos foram medidos através do questionário psicométrico *The Altered State Consciousness Rating Scale* (OPZ-AOV). A atividade psicodélica da psilocibina foi inibida pelo grupo que tinha sido pré-tratado com o antagonista $5-HT_{2A}$ cetanserina e pelo antipsicótico risperidona, confirmando a necessidade de agonismo do receptor $5-HT_{2A}$ para a propriedade psicodélica da psilocibina. Recentemente Preller et al. (2017) confirma com uma metodologia muito similar, as observações da pesquisa anterior, onde o pré-tratamento com cetanserina inibe completamente efeitos subjetivos do LSD em indivíduos saudáveis. Um ponto interessante comentado pelos autores, é que pelo fato do LSD ser uma molécula promíscua, que se liga a uma gama de receptores, incluindo os

dopaminérgicos D1, D2 e D3 (RAY, 2010), o resultado esperado não era uma inibição total dos efeitos subjetivos ao utilizar antagonista de receptores serotoninérgicos, entretanto os resultados indicam que os efeitos subjetivos causados pelo LSD parecem ser profundamente (ou quase exclusivamente) dependentes dos receptores 5-HT, principalmente o 5-HT_{2A}.

Representante das feniletilaminas, a mescalina é o princípio ativo natural contido no cacto peiote (*Lophophora williamsii*), tendo uma história muito antiga, com registros de sua utilização em rituais de povos originários da região nordeste do México e na América do Norte (atual Texas) com registros arqueológicos (datação com radiocarbono) de mais de 5 mil anos atrás (ADOVASIO; FRY, 1976; BRUHN et al. 2002). Além de ser um dos alucinógenos mais antigos, também é um dos menos potentes: uma dose de aproximadamente 300 mg da base pura é necessária para uma experiência psicodélica forte (CASSELS; SÁEZ-BRIONES, 2016), tornando o seu uso recreativo menos frequente. No início do estudo desta substância, um experimento com gatos (TRULSON; CRISP; HENDERSON, 1983) indicava uma ação dupla da dopamina e serotonina pois o pré-tratamento com antagonista dopaminérgico (haloperidol) ou serotoninérgico (metisergida) bloqueava os comportamentos característicos que os gatos realizavam sob a influência de mescalina. Em um segundo estudo com ratos, antagonistas serotoninérgicos diminuíram drasticamente a capacidade discriminativa dos animais administrados com mescalina (APPEL; CALLAHAN, 1989). Na época também houve a suposição de um possível mecanismo de ação adrenérgico (CLEMENTE; DE PAUL LYNCH, 1968). Posteriormente, Appel e Callahan (1998) realizaram um estudo confirmando o envolvimento de receptores 5-HT_{2A} no mecanismo de ação da mescalina, similar ao estudo de Glennon et al. (1983, 1984), os ratos deixaram de discriminar entre mescalina e solução salina após a administração conjunta do psicodélico e do antagonista serotoninérgico (5-HT_{2A}) pirenperona. Apesar de sua relevância e história no mundo de substâncias psicodélicas naturais, atualmente a mescalina é pouco pesquisada quando comparamos com outras moléculas psicodélicas, como o LSD e a psilocibina, isto se deve principalmente por causa das *2C-drugs* (SHULGIN; SHULGIN, 1991), do grupo de *designer drugs*, moléculas com estrutura semelhante a mescalina com diferentes substituintes no anel aromático nas posições 2 e 5, que lhes atribuem maior efeito alucinógeno (DEAN et al., 2013).

Dois estudos, Ray 2010 e Rickli 2015 trouxeram mais informações sobre a afinidade de ligação dos psicodélicos. Rickli et al. (2015) através de ensaios com superexpressão dos receptores em células HEK 293 indica que a mescalina, comparada as substâncias psicoativas sintéticas NBOMe, possui uma afinidade bem menor ao receptor 5-HT_{2A}. E Ray (2010) mostra que a mescalina tem afinidade aos receptores α_2A , α_2C , 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 5-

HT_{1A}, 5-HT_{1E} e receptor imidazol 1 porém, não se liga a receptores dopaminérgicos (RAY, 2010) como se teorizou no estudo com gatos de Trulson, Crisp e Anderson (1983). Com estas novas informações, é reforçada a ideia de que testes em animais, apesar de serem valiosos, não podem ser a única metodologia para chegarmos a definições sobre o mecanismo de ação de psicodélicos, pois resultados positivos nos animais podem não produzir efeitos subjetivos similares em humanos (falso positivo, BAKER, 2017).

A dependência do receptor 5-HT_{2A} na atividade psicodélica é muito provável, entretanto não devemos acreditar que este receptor sozinho é o único responsável, como Ray (2010) indica, a mescalina possui afinidade a outros receptores serotoninérgicos e a afinidade ao receptor 5-HT_{2A} é baixa (RICKLI et al., 2015), o que confere com a grande quantidade de princípio ativo necessário para causar uma experiência psicodélica forte. Por ter essa característica, a mescalina é um bom alvo de pesquisa para o estudo da dinâmica de drogas que possuem maior agonismo a outros receptores de serotonina além do clássico 5-HT_{2A} e impulsionar a criação de hipóteses dos fenômenos moleculares e sinalizações de segundos mensageiros causados por mais de um receptor e como eles interagem para gerar a experiência dos efeitos subjetivos em seres humanos. Ray (2010), colabora com essa ideia, mostrando que os psicodélicos não são tao seletivos quanto se imaginava. A sua análise utiliza dados do programa NIMH-PDSP (*Psychoactive Drug Screening Program* do National Institute of Mental Health) que disponibiliza ensaios farmacológicos de alta qualidade para a comunidade científica, auxiliando no *screening* de drogas psicoativas voltadas para o desenvolvimento de novos fármacos para produção de saúde mental. Com a proposta de ser “um trabalho de referência sobre a múltipla afinidade farmacológica das drogas psicodélicas”, o levantamento traz duas novas visões importantes que auxiliam a confecção de novos estudos na área. Em contraste ao LSD, as feniletilaminas foram descritas por muito tempo na literatura como seletivas ao receptor 5-HT_{2A} (DARMANI, 1994; GLENNON, 1996; NICHOLS, 2004), colaborando com a hipótese serotoninérgica do mecanismo de ação de tais substâncias. Entretanto os diferentes psicodélicos interagem com uma ampla diversidade de receptores: de 49 sítios de ação (incluindo também transportadores e canais iônicos) 42 resultaram como alvos das 35 substâncias incluídas no estudo (RAY, 2010). Talvez o resultado mais interessante seja com relação à molécula 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI), utilizada por vários estudos como um exemplo de agonista específico 5HT_{2A} (DARMANI, 1994; GLENNON; DUKAT, 1991), a qual foi uma das menos seletivas demonstrando inclusive maior afinidade ao 5-HT_{2C} (RAY, 2010). Os dados da pesquisa também mostram que além de não serem seletivos, os psicodélicos analisados possuem uma interação diversificada

com receptores, diferentes drogas possuem diferentes impressões digitais de afinidade (*affinity fingerprints*) - conjunto de todas as afinidades de ligação de um determinado composto (DREWS, 2000). Estas digitais de afinidade das substâncias psicodélicas não seguem um padrão e possuem afinidades extremamente variadas com receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos, histamínicos entre outros (RAY, 2010).

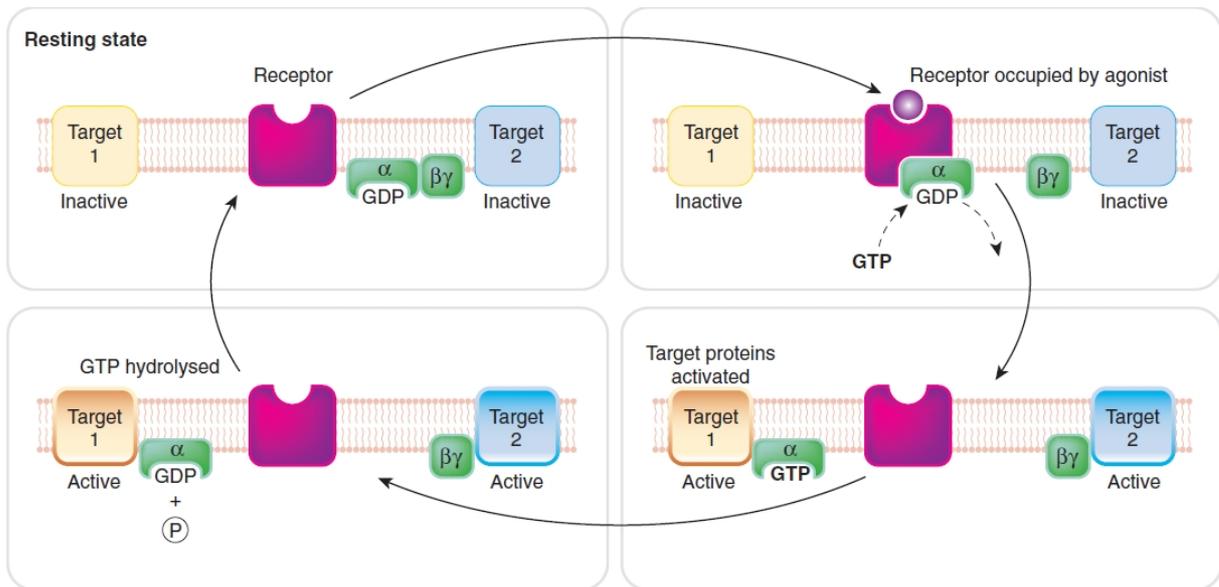
Shulgin e Shulgin (1991) já argumentavam sobre os efeitos comportamentais das substâncias psicodélicas, observáveis principalmente em humanos, que são o resultado de uma interação complexa e intrincada que envolvem muitas variáveis: neurobiologia, estado interno do indivíduo, e contexto ambiental (ZAMBERLAN et al., 2018), genética, química molecular enfim, diversos fenômenos que com a tecnologia atual, e o entendimento das bases neuronais que resultam na “emergência” da consciência, são extremamente difíceis de serem analisados. O que podemos fazer é estudar extensivamente e com detalhes o envolvimento de receptores em áreas específicas do cérebro e criar hipóteses sobre o seu envolvimento no mecanismo de ação, as ferramentas de imagem (PET, EEG, MEG, fMRI) têm sido muito boas para identificar áreas específicas do cérebro em que essas interações moleculares acontecem (NICHOLS, 2016).

Outro aspecto molecular que devemos considerar é a sinalização envolvida no processo de produção da experiência. Nichols (2016) resume bem este dilema: “Quando dizemos que uma molécula é agonista 5-HT_{2A}, o que isso significa em termos celulares? Como as diferentes proporções de ativação de vias de sinalização específicas afetam os aspectos qualitativos de uma intoxicação psicodélica?”. Além disso, se o agonismo 5-HT_{2A} é central quando falamos de psicodélicos, por que moléculas com afinidades parecidas ao receptor possuem efeitos fisiológicos e subjetivos diferentes? Estas são algumas indagações que serão discutidas a seguir.

O receptor 5-HT_{2A} pertence ao grupo 7TM (sete domínios transmembrana) comumente chamados de GPCRs, sendo o maior grupo de receptores do corpo, com mais de 900 de receptores identificados no genoma humano, e o alvo mais comum de fármacos com fins terapêuticos (RANG et al., 2012; LÓPEZ-GIMÉNEZ; GONZÁLEZ-MAESO, 2017), pois são responsáveis por diferentes funções fisiológicas como: respostas a hormônios e neurotransmissores e recepções sensoriais da visão, olfato e paladar (ROSENBAUM; RASMUSSEN; KOBICA, 2009). Este tipo de proteína atravessa a camada bi-lipídica da membrana sete vezes, possuindo uma parte extracelular (amino terminal, N-terminal) e intracelular (carboxi-terminal, C-terminal). A parte C-terminal é conectada a proteína G: um complexo de proteínas (heterotrímero) constituída por subunidades α , β e γ (OLDHAM;

HAMM, 2008). Apesar de suas similaridades, cada GPCR é particular, podendo ativar mais de uma via de sinalização, dependendo de sua estrutura, subunidades da proteína G e ligante envolvido (ROSENBAUM; RASMUSSEN; KOBICA, 2009). O mecanismo de sinalização envolvendo GPCRs mais descrito na literatura (Fig. 1) inicia com a ligação de um agonista ao receptor no meio extracelular que resulta na mudança da conformação do complexo proteico estimulando o monômero $G\alpha$ a se dissociar do dímero $G\beta\gamma$, trocando o nucleotídeo GDP (ligado a subunidade) por GTP, neste estado a subunidade $G\alpha + GTP$ tem o potencial de interagir com diversas proteínas (efetores), como por exemplo a fosfolipase C (PLC) proteína que induz a hidrólise de PI, via comumente associada ao 5-HT_{2A}R. Estes processos podem ser interrompidos ou finalizados em diferentes etapas, a subunidade $G\alpha$ possui atividade hidrolítica, podendo converter o GTP a GDP, o que permite o monômero a se ligar a $G\beta\gamma$ novamente (Fig. 1). Quinases específicas (GRKs: *G-protein receptor kinases*) também podem fosforilar o receptor na parte C-terminal, levando a sua dessensibilização (LÓPEZ-GIMÉNEZ; GONZÁLEZ-MAESO, 2017). Após fosforilados as GPCRs podem interagir com β -arrestinas, proteínas sinalizadoras e reguladoras: ativam quinases reguladas pelo meio extracelular (ERKs: *Extracelular Regulated Kinases*) que interagem com os receptores fosforilados (DEWIRE et al., 2007) levando a sua inativação e endocitose através de vesículas de clatrina, que posteriormente podem ser reciclados ou seguirem vias de degradação lisossomais (LÓPEZ-GIMÉNEZ; GONZÁLEZ-MAESO, 2017; ROSENBAUM; RASMUSSEN; KOBICA, 2009). Estes processos também são influenciados pela localização do complexo proteico na membrana, diferentes composições da camada bi-lipídica e oligomerização das GPCRs (ROSENBAUM; RASMUSSEN; KOBICA, 2009; PRINSTER et al., 2005), tornando o estudo deste grupo de proteínas complexo e multifacetado.

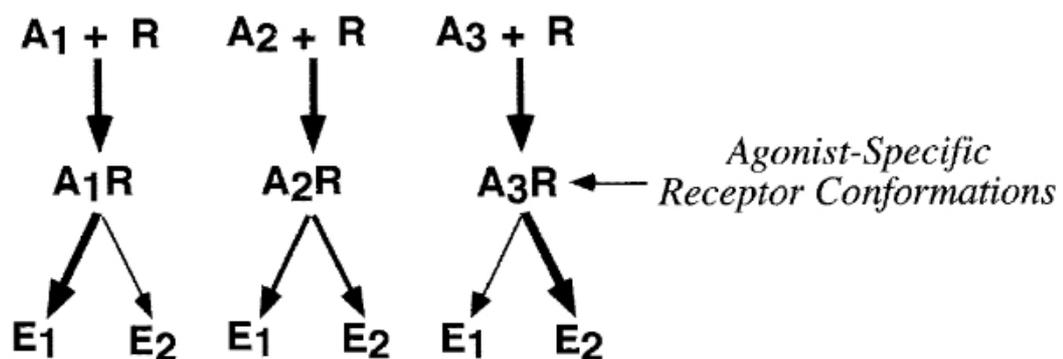
Figura 1: As funções da proteína G.



O alvo 1 (*target 1*) pode ser uma enzima ou um canal iônico. O complexo $\beta\gamma$ também pode ativar uma proteína, o alvo 2 (*target 2*). Fonte: Rang et al. (2012).

A descoberta da seletividade funcional (para mais detalhes, checar Anexo 1) é extremamente importante para o melhor entendimento do mecanismo de ação molecular dos psicodélicos. O LSD por exemplo, é uma molécula sintética e particularmente rígida, em comparação a 5-HT, portanto interagirá de modo diferente ao receptor 5-HT_{2A} devido a atrações estereotáticas e químicas, a molécula e o receptor se adaptam um ao outro (NICHOLS, 2016). Ao estudar esta interação nos aproximamos de um melhor entendimento das alterações celulares causadas pelos psicodélicos no cérebro.

Figura 2: Seletividade funcional.

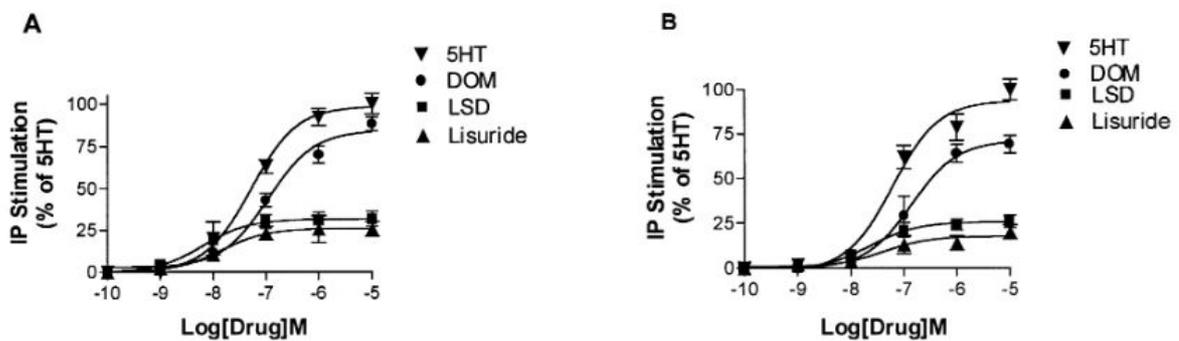


GPCRs adquirem conformações únicas dependendo do ligante. O receptor e o ligante se adaptam um ao outro. Fonte: Berg et al., (1998)

A via de sinalização mais estudada e atrelada ao 5-HT_{2A}R é a da hidrólise de PI (PLC-IP) através de sua associação a Gα_q estimula a fosfolipase C (PLC) proteína que realiza a hidrólise do lipídio de membrana PI gerando fosfatos de inositol (IP) e diacilglicerol. O IP causa a liberação de Ca²⁺ no citoplasma, de compartimentos intracelulares e o diacilglicerol permanece na membrana, ativando a pKc (NICHOLS, 2016; URBAN et al., 2007). Também já foi caracterizada a ativação da via da fosfolipase A₂ (PLA₂), enzima que age em fosfolípídeos de membrana, ocasionando a liberação de ácido araquidônico (AA) (URBAN et al., 2007).

Já se acreditou que a via da hidrólise de PI era responsável pelo efeito psicodélico logo, em 1998 Egan et al. realizaram um ensaio para medir o seu metabolismo com uma linhagem de células recombinantes que superexpressavam os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} de ratos. Os resultados mostram que o LSD tem baixa eficácia em estimular esta via através destes receptores (Figura 3) (EGAN et al., 1998). Testes de discriminação em ratos e ensaios de afinidade na época também indicaram que esta via não parece ser crítica para produção de efeitos subjetivos por psicodélicos (RABIN et al., 2002; ROTH et al., 1997).

Figura 3: A estimulação da produção de IP por 5-HT, LSD, DOM e lisurida no receptor 5HT_{2A} (A) e 5HT_{2C} (B).

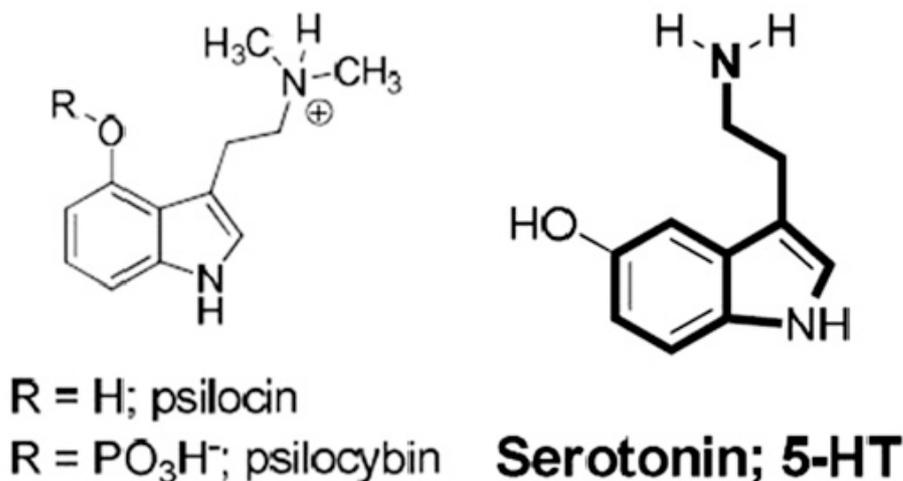


A atividade é demonstrada em porcentagem em relação á máxima estimulação feita por 10μM de 5-HT. Fonte: Egan et al. (1998) modificado.

Alguns estudos da seletividade funcional envolvendo as duas principais vias de sinalização do 5-HT_{2A}, PLC-IP e PLA₂-AA foram realizados. Berg et al. (1998) utiliza ensaios com células de ovário de hamster chinês (CHO) expressando os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} para quantificar IP, AA e Ca²⁺ e mediu a ativação de cada via quando diferentes ligantes interagem com os receptores. A eficácia dos compostos foi relativa, dependendo da via observada. O DOI, por exemplo, se comportou como um agonista pleno no 5-HT_{2C} (o seu máximo efeito foi o mesmo da serotonina) na via de liberação de AA e um agonista parcial na

via PLC-IP. O composto também ativou em maior quantidade a via PLA_2 -AA no $5-HT_{2A}$. O LSD também ativou em maior quantidade a produção de AA nos dois receptores. As substâncias TFMPP e quipazina, agonistas serotoninérgicos, possuíram maior atividade na via PLC-IP. Um estudo sobre a seletividade funcional da psilocina (metabólito ativo da psilocibina, resultante de sua desfosforilação), em um experimento com células expressando o receptor $5-HT_{2A}$, esta molécula apresentou uma capacidade 30 vezes maior de ativação da via PLA_2 -AA do que da PLC-IP (KURRASCH-ORBAUGH et al., 2003). Observação interessante pois a estrutura da molécula de psilocina é muito parecida com a 5-HT (Fig. 4), ligante endógeno do receptor, que é caracterizada por ativar a hidrólise de PI (CONN; SANDERS-BUSH, 1984; EGAN et al., 1998).

Figura 4: Estrutura molecular 2D da psilocibina, psilocina e serotonina.



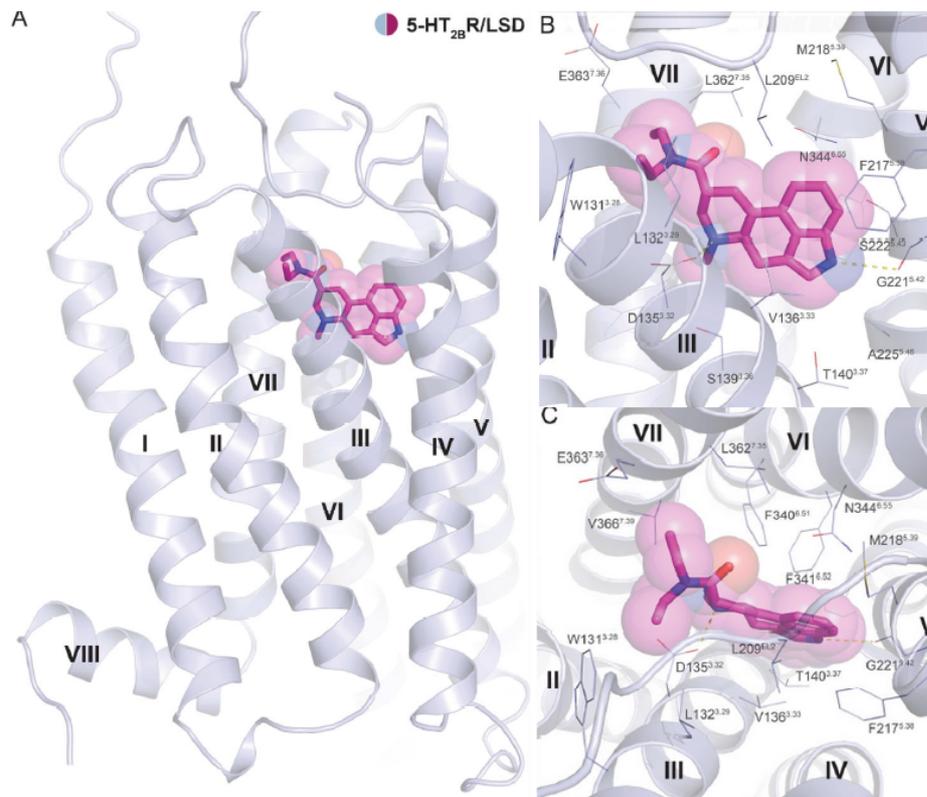
Fonte: Nichols (2016) modificado.

Wacker et al. (2017) através da cristalização do $5-HT_{2B}$ estudou como o LSD se liga ao receptor e fatores da seletividade funcional da substância. As ergolinas, grupo que o LSD pertence, além de sua base, cada molécula do grupo possui modificações de amidas, no caso do LSD, a dietilamida lhe concede sua extrema potência alucinógena. Entretanto, a base de ergolina que inicialmente ancora a molécula ao receptor: há uma *salt bridge* entre a hélice III (resíduo D135) do receptor e o nitrogênio da estrutura ergolínica da molécula (Fig. 5) esta interação também é vista em outros receptores aminérgicos (CHIEN et al., 2010). A não similaridade entre os efeitos das ergolinas se dão por diferenças de interação com os receptores, resultando na ativação de diferentes vias de sinalização e ativação de proteínas, o estudo destas características é valioso para entender melhor a seletividade funcional e outros fenômenos farmacológicos que influenciam o efeito do LSD (HUANG, 2009). Com este

objetivo, os autores comparam as estruturas cristalográficas da ergolina (ERG: substância utilizada para o tratamento de enxaqueca) ligada ao 5-HT_{2B} e o LSD ligado ao 5-HT_{2B}.

O grupo de pesquisa observou que as duas moléculas similares em estrutura possuem diferenças notáveis na maneira como interagem com o receptor. Primeiramente, o LSD se localiza mais perto do meio extracelular, enquanto a ERG fica mais embaixo no sítio ortostérico. Além disso os resíduos T114^{2.64}, E363^{7.36}, and M218^{5.39} do 5HT_{2B}R adquirem diferentes estados de rotação dependendo dos ligantes, indicando uma plasticidade do receptor em resposta a diferentes moléculas. Outras rotações e interações ortostáticas também divergiram entre as ligações. Estas notáveis mudanças e adaptações do receptor mostram que moléculas similares podem resultar em conformações bem diferentes nas GPCRs. Para ilustrar o quão impactante pode ser essa mudança, Wacker et al. (2017) afirmam que a diferença entre conformações dos complexos LSD+5-HT_{2B}R e ERG+5-HT_{2B}R tem a mesma magnitude da diferença de conformação que o receptor adrenérgico β_2 AR (modelo de estudo de GPCRs) adquire quando interage com um agonista em relação a quando ele interage a um antagonista. Anteriores ensaios do mesmo grupo que exploraram a seletividade funcional nos receptores serotoninérgicos indicaram que tanto ERG quanto LSD preferencialmente ativam vias de sinalização independentes de proteínas G (*non canonical signaling*, WACKER et al., 2013) quando se ligam ao receptor 5-HT_{2B}.

Figura 5: Arquitetura e interações ligante-receptor do LSD ligado ao receptor 5-HT_{2B} humano.

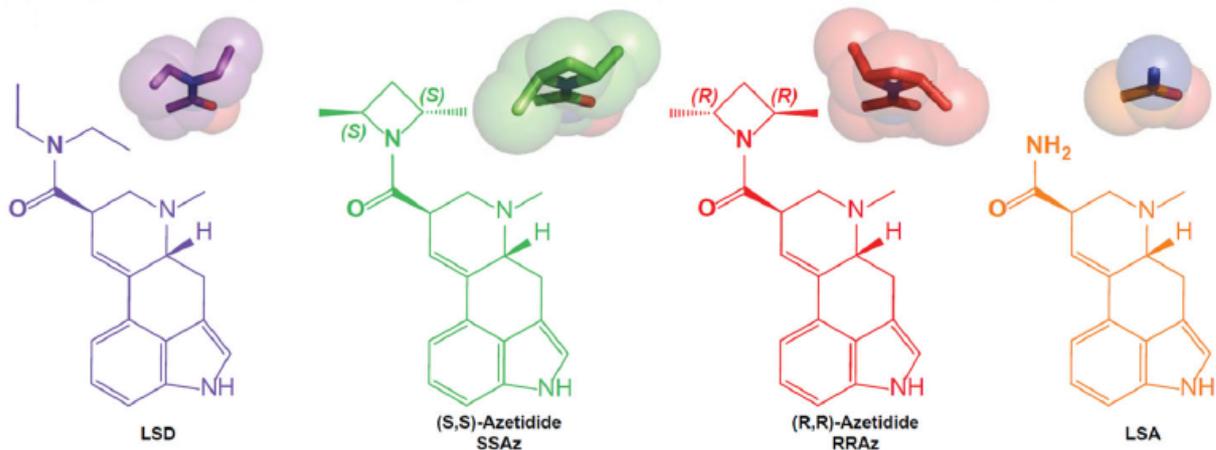


Receptor em azul claro, modelo do LSD com carbonos, nitrogênios e oxigênios coloridos em magenta, azul e vermelho, respectivamente (A). O sítio ortostático de ligação visto da membrana (B). O sítio ortostático de ligação visto do meio extracelular (C). Fonte: Wacker et al. (2017) modificado.

Para ir mais a fundo na hipótese de que o radical dietilamida do LSD é a principal característica que produz estas diferenças na conformação resultando em vias específicas, que influenciam na produção dos efeitos subjetivos psicodélicos, os pesquisadores utilizaram análogos da substância com conformações “rígidas” deste radical (Fig 6). SSAz (S,S-Azetidina) e RRAz (R,R-Azetidina) são análogos que apresentam, respectivamente, a conformação dietil ligada ao 5-HT_{2B}R e este mesmo radical em sua conformação quando a molécula está livre. A partir da estrutura molecular cristalográfica do 5-HT_{2B}, utilizando técnicas de bioinformática, os autores construíram um modelo de homologia do receptor 5-HT_{2A} e realizaram simulações de atracamento (*docking*) dos análogos de LSD citados anteriormente nos modelos do receptor 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B} (para mais detalhes, checar seção metodologia WACKER et al., 2017). Nesta simulação, além dos análogos também foi utilizada o LSD e a molécula de ergina (LSA, possui estrutura similar ao LSD, porém não possui a dietilamida e tem propriedade alucinógena consideravelmente menor). No atracamento do LSD ao 5-HT_{2A} a molécula mostrou a mesma conformação apresentada na

cristalografia anterior, indicando que a conformação se mantém nos dois receptores. SSAz adotou uma conformação quase idêntica a molécula de LSD ligada aos receptores. O análogo RRAz apresentou uma conformação similar ao LSA, com um dos grupamentos etil deixando de interagir com o receptor. Esta similaridade deste análogo com o LSA, uma molécula que só difere do LSD por sua ausência do radical dietilamida, reforça a teoria de que este grupamento é essencial para a potência e impactante efeito psicodélico do LSD.

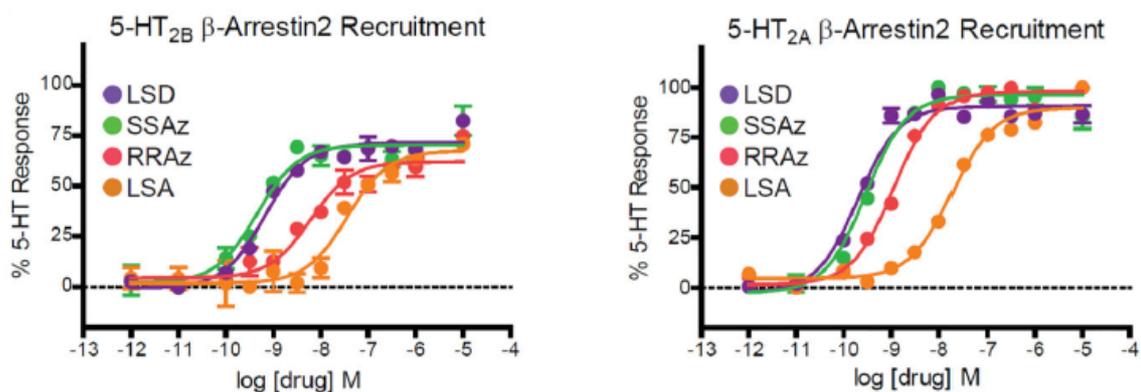
Figura 6: Estrutura do LSD e seus análogos.



Em verde (S,S)-Azetidine, em vermelho (R,R)-Azetidine e amida do ácido lisérgico em laranja. Fonte: Wacker et al. (2017).

Outra observação interessante, foi que o enantiômero RRAz e o LSA possuíram menor capacidade de recrutar a β -arrestina aos receptores (Fig. 7)

Figura 7: Recrutamento de β -arrestina 2 pelas lisergamidas.



Reforça a importância da conformação do grupo dietilamida para a atividade do LSD. Dados comparados com o ligante endógeno, 5-HT. Fonte: Wacker et al. (2017).

As β -arrestinas, proteínas intracelulares que interagem com as GPCRs e GRKs, são conhecidas por dessensibilizar e desencadear o processo de reciclagem de receptores acoplados à proteína G, por meio da endocitose através de vesículas de clatrina. Recentemente tem sido estudadas por pesquisadores que observaram a sua participação ativa na transdução de sinal celular (LEFKOWITZ; SHENOY, 2005). As arrestinas foram descobertas nos anos 80, no estudo de rodopsinas (GPCRs residentes da retina envolvidas na visão) e receptores adrenérgicos. Ao estudar a dessensibilização de receptores, foi observado que apenas as proteínas cinase e a fosforilação das GPCRs, não eram suficientes para causar a sua desativação e internalização, pois a purificação de β _AARK (cinase que fosforila o receptor β ₂AR) não resultava na desativação de β ₂AR *in vitro*. Posteriormente, com a clonagem da arrestina visual (β -arrestina 1) se descobriu que esta categoria de proteínas interage com os receptores fosforilados e com as conformações “ativas” (ligante + receptor), competindo sobre a interação a receptores com as proteínas Gs. Este mecanismo de dessensibilização é universal para todas as GPCRs entretanto, com maior estudo da arrestina visual, se viu que a interação não levava só a dessensibilização, também adaptava as GPCRs da retina a sensibilidade a luz, indicando uma modulação funcional dos processos de sinalização (LEFKOWITZ; SHENOY, 2005).

Desta maneira foi descoberta a existência de caminhos de sinalização envolvendo GPCRs independentes de proteínas G (*non canonical signaling*), sendo o da β -arrestina o mais bem caracterizado na literatura, podendo modular a especificidade, tempo, seletividade e interações moleculares envolvidas com as vias de sinalização (LUTTRELL; GESTY-PALMER, 2010). β -arrestinas podem facilitar a ativação de tirosina cinases como a Hck, Fgr e Yes, através do recrutamento da proteína c-Src ao receptor ligado a um agonista. Este grupo de proteínas é conhecido por regular processos fisiológicos importantes como a liberação de grânulos por neutrófilos (BARLIC et al., 2000), translocação de receptores GLUT-4 (IMAMURA et al., 2001) e geração de sinais anti-apoptóticos em resposta a receptores NK1 (DEFEA et al., 2000).

Seguindo anterior pesquisa que demonstrou co-localização entre β -arrestina 1 e 2 e o receptor 5-HT_{2A} no cortex pré-frontal de ratos (GELBER et al. 2008), Schmid et al. (2008) realizou alguns estudos investigando se as β -arrestinas possuem um papel importante na modulação da transdução de sinal do receptor 5-HT_{2A} quando ele interage com uma série de ligantes, *in vivo*. No primeiro estudo o precursor de serotonina, L-5 hidroxitriptofano, produziu *head-twitch response* (HTR: resposta comportamental, causadas por psicodélicos em ratos) *wild type* (WT), enquanto a resposta em ratos knockout (KO) para β -arrestina foi

menor. Em contraste, a molécula DOI, produziu HTR de mesma magnitude nos dois tipos de ratos, indicando que a via que produz a resposta comportamental em ratos através do 5-HT_{2A} depende da β -arrestina quando o ligante é a 5-HT enquanto a resposta provocada por DOI independe de β -arrestina. O antagonista específico 5-HT_{2A}, M100907, bloqueou a resposta comportamental dos dois tipos de ratos, após a administração dos dois ligantes citados. Outro resultado interessante deste estudo foi que através da marcação com imunofluorescência, culturas de neurônios WT possuíam maior número de 5-HT_{2A}Rs em vesículas intracelulares, enquanto os KO tiveram uma quantidade maior na superfície celular, apontando que a β -arrestina participa e influencia o tráfego destes receptores em neurônios corticais. Seguindo a ideia, os pesquisadores realizaram testes com fibroblastos de embriões de camundongos (MEF: *Mouse Embryonic Fibroblasts*) de ratos WT, KO para β -arrestina 1 e KO para β -arrestina 2, com receptores 5-HT_{2A} marcados com proteína florescente (YFP). Ao ser estimulada pela 5-HT, as células WT internalizaram a maior parte de seus receptores, porém células KO os retinha na superfície celular. Entretanto, ao serem estimuladas pelo psicodélico DOI, todos os tipos celulares resultaram na internalização, cristalizando a não dependência de β -arrestina no estímulo de internalização dos receptores por DOI, e também indicando seletividade funcional envolvida no mecanismo de ação de psicodélicos em ratos: a substância psicodélica promove diferentes vias e fenômenos celulares ao interagir com o receptor 5-HT_{2A}.

3.2 Rede de Modo Padrão (*Default Mode Network*)

Na década de 80, David Ingvar e seus colegas realizaram estudos com o método de fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF, *regional cerebral blood flow*), utilizando ^{133}Xe e, mesmo com uma precisão baixa comparada com as técnicas atuais já se observou o que chamaram de “hiperfrontalidade”: uma alta atividade no córtex pré-frontal enquanto o indivíduo estava em repouso espontâneo, sem perturbações, a atividade aumentava nesta região quando o indivíduo não estava com foco ou realizando uma atividade específica (INGVAR, 1979). Começava a construção da ideia que atualmente rege a maioria dos estudos em neuroimagem sobre redes e, com isso, surgiam os primeiros indícios da DMN (BUCKNER; ANDREWS; SCHACTER, 2008).

Figura 8: Imagem de fluxo cerebral (rCBF) através da técnica com ^{133}Xe .

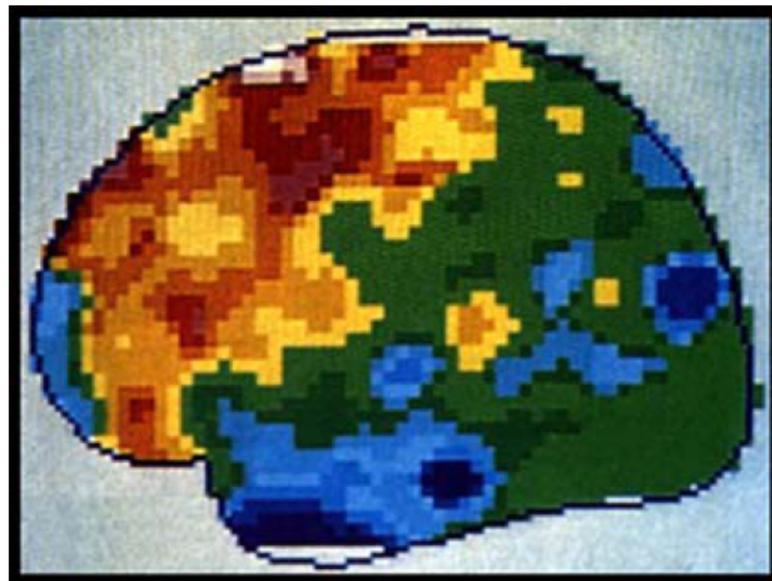


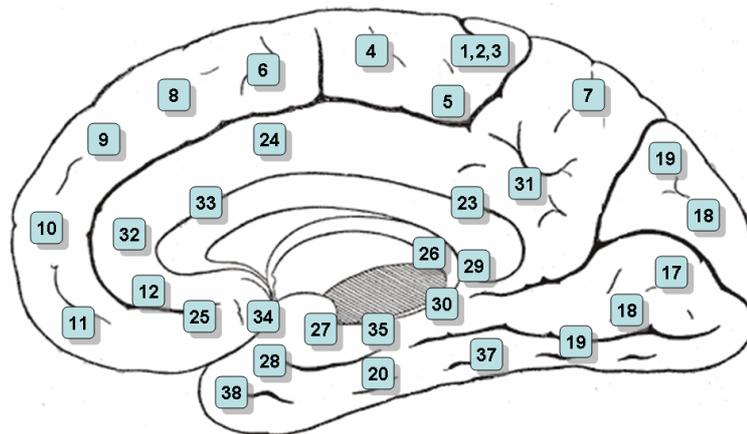
Imagem que utilizou os dados de 8 indivíduos analisados em descanso através mostrando a “hiperfrontalidade” no estudo de David Ingvar. Fonte: Ingvar (1979).

A *Default Mode Network* (DMN) é uma rede heterogênea de larga escala, anatomicamente compreendida pelo lobo parietal inferior (IPL), giro para-hipocampal, córtex cingulado posterior (PCC), precuneus, lobo temporal e córtex pré-frontal medial (mPFC) (BUCKNER; ANDREWS; SCHACTER, 2008). É extremamente interativa, nenhuma região é dissociada das demais possuindo dois pontos de conexão principais (*hubs*): o mPFC e o PCC,

áreas que possuem alta conectividade com as demais regiões da DMN (ANDREWS-HANNA, 2010).

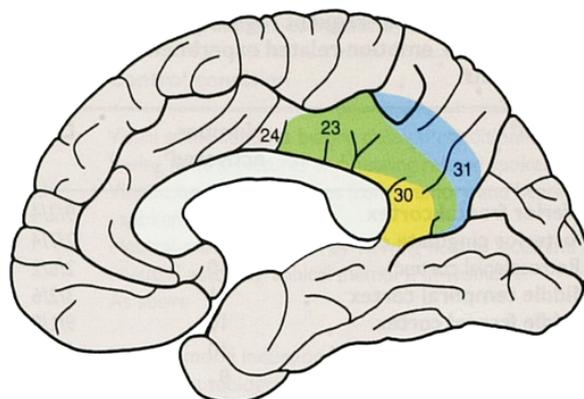
Estudos utilizando MRI de difusão (para mais detalhes checar seção “teoria” de JONES; HORSFIELD; SIMMONS, 1999) conseguem nos indicar os caminhos das fibras de substância branca que conectam as principais partes da rede. Heuvel et al. (2009) observou que o giro do cíngulo conecta o mPFC e PCC, o fascículo occipital frontal superior conecta o eixo IPL-mPFC, no hemisfério esquerdo e direito e o corpo caloso comunica o mPFC direito ao esquerdo. O IPL liga-se ao lobo temporal lateral através do fascículo medial longitudinal (MAKRIS et al., 2009) e ao lobo temporal medial (MTL) pelo fascículo longitudinal inferior e giro do cíngulo (UDDIN et al., 2010). Por fim, o MTL fecha o circuito comunicando-se com o eixo PCC/mPFC (GREICIUS et al., 2009).

Figura 9: Áreas de Brodmann,



BA 9, 10, 11 e 25: préfrontal. BA 23, 24, 29, 30, 31, 32: córtex cíngulo. Fonte Gray (1918).

Figura 10. Áreas de Brodmann, PCC/RSC.



BA 23, 24, 30, 31 destacados, córtex retrosplenial e cíngulo posterior (PCC/RSC). Fonte: Maddock (1999).

Buckner, Andrews-Hanna e Schacter (2008) nos mostram que o descobrimento da rede foi acidental, no início dos estudos de neuroimagem foram feitos diversos ensaios e observações de humanos e macacos onde se utilizava o estado de repouso como controle em experimentos que tinham como objetivo explorar a atividade cerebral durante atividades com um objetivo específico (*positive task oriented*). Foi percebida uma tremenda similaridade da atividade cerebral entre estes estudos, no estado de “controle”, gerando uma nova ideia sobre os estados utilizados nos estudos de neuroimagem: “qualquer estado de controle, mesmo que cuidadosamente selecionado, não deixa de ser um estado de tarefa (*positive task*) com suas áreas próprias de ativação” (RAICHLE et al., 2001). Uma associação entre estas áreas anatômicas e um estado de descanso, onde o indivíduo não está realizando uma atividade que necessite de sua atenção ou esforço cognitivo direcionado mudou a visão sobre o que acreditavam ser o estado “controle” da época.

Por ser uma rede que está mais ativa em modos passivos de comportamento, a determinação de sua função é mais complexa do que de circuitos sensoriais, por exemplo, e possui um ponto em comum com os psicodélicos — a sua natureza intrínseca e ligada a particularidade do estado consciente humano, o que torna difícil o estabelecimento de protocolos experimentais e quase impossível o estabelecimento de modelos animais (ANDREWS-HANNA, 2012). Esta observação de um certo padrão de atividade em diversos estudos no estado passivo abrem interpretações diversas (MAZOYER et al., 2001; SHULMAN et al., 1997). Alguns propõem que a rede não possui funcionalidade aparente. Morcom e Fletcher (2007) afirmaram que estudar uma “rede de modo padrão” não tem utilidade e reportaram não ver importância nas observações feitas por outros pesquisadores em um estado de atividade “basal”. Raichle e Snyder (2007) defendem que a sua pesquisa é pioneira e comenta sobre esta recepção ruim da comunidade científica, que na época criticou bastante os seus achados sobre a DMN (RAICHLE et al., 2001). Eles defendem que a rede é complexa e heterogênea e propõe que é necessária uma visão multidisciplinar para se estudar redes em neurociências e que necessita de contribuições de diversas áreas como psicologia, genética, biologia celular, entre outras. A dificuldade de neurocientistas em conciliar estudos das áreas das ciências humanas com a parte biológica considerada “ciência dura”, é um ponto extremamente limitante para o entendimento de fenômenos complexos como redes neurobiológicas, teoria da mente e bases neurológicas da consciência.

O estudo de Raichle et al. (2001) acabou impulsionando um *boom* no estudo da DMN, com centenas de citações do termo após a publicação do estudo (ANDREWS-HANNA, 2012), gerando diversas hipóteses e pesquisas sobre a sua possível funcionalidade e estrutura. A hipótese de um estado comum de cognição espontânea, na ausência de um ativador alimentando o indivíduo com estímulos externos, leva a pessoa em um estado que conhecemos como “sonhar acordado”. Se as mesmas áreas cerebrais se ativam quando o indivíduo está em descanso, entrando em um estado de divagação (*mind-wandering*), talvez a DMN sirva para apoiar este estado de pensamentos na ausência de estímulo (SIT's: *stimulus independent thoughts*), e exista um processo mental e cognitivo comum e funcional (MASON et al., 2007). Pois, o cérebro humano não serve apenas para analisar estímulos externos, também precisa resolver problemas e lidar com possibilidades futuras, através de indagações e simulações de acontecimentos que podem vir a acontecer (SCHILBACH et al., 2008).

Um ponto importante para a discussão da propriedade funcional da rede é demonstrar a relevância da identificação dos *hubs* da DMN: áreas associativas altamente conectadas a diferentes regiões corticais, que servem como centros integrativos de vias especializadas, também servindo para minimizar o custo metabólico ao limitar conexões de longa distância ao integrar as redes locais do cérebro (BASSET; BULLMORE, 2006; BUCKNER et al., 2009). Em estudo para encontrar os pontos de maior conectividade (*hubs*) por meio de fMRI (conectividade funcional) e PET, com técnicas de bioinformática e com um número grande de participantes (n amostral= 125) foram identificados os principais centros integrativos do córtex cerebral e vários destes pontos coincidiram com regiões da DMN, incluindo os *hubs* da rede, o mPFC e o PCC (BUCKNER et al., 2009). Os autores trazem a hipótese de que isto que observamos como DMN pode ser um reflexo destes pontos de extrema conectividade e integração, quando o indivíduo realiza tarefas e foca a sua atenção em um estímulo específico, (*task-positive*, estado ativo) estes pontos de integração tem um papel menor. Com o avanço do estudo da neurociência cognitiva e a maior exploração de modelos experimentais mais complexos, como por exemplo, interações sociais, simulações mentais e memória de eventos passados, o processamento integrativo possui um papel mais importante, o que observamos como maior atividade nestas regiões e chamamos de DMN.

Um ponto de partida para entendermos melhor a função da rede é compararmos a anatomia da DMN com possíveis limitações envolvidas, por exemplo, a rede não compreende partes associadas a sistemas motores ou sensoriais primários, porém possui comunicações com o lobo temporal medial (ANDREWS-HANNA et al., 2010; BUCKNER; ANDREWS;

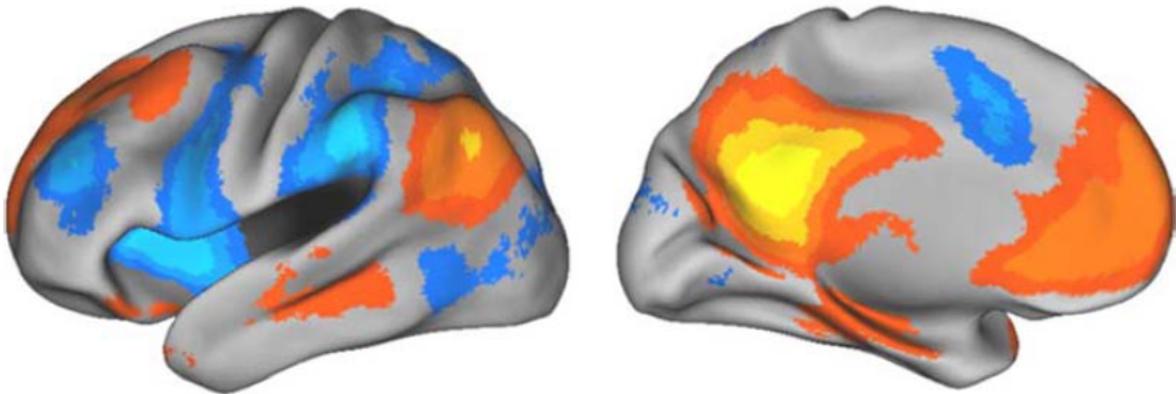
SCHACTER, 2008) (MTL: *medial temporal lobe*) que está envolvido em processos de memória (SQUIRE; ZOLA-MORGAN, 1991).

Uma hipótese é de que a rede está associada à mentação (atividade mental) interna: construir simulações mentais baseadas em experiências pessoais e construção de possíveis acontecimentos futuros. Esta teoria explica por que áreas responsáveis por planejamento (córtex pré-frontal) e memória estariam envolvidas (BUCKNER; ANDREWS; SCHACTER, 2008). Andrews-Hanna (2010) realiza uma análise de estudos com fMRI (*funcional connectivity magnetic resonance imaging*) argumentando a favor desta hipótese. Um argumento é de que em estudos em que a tarefa do experimento envolve aspectos introspectivos, certas regiões da DMN ficam até mais ativas do que no estado de descanso. E em tarefas de menor complexidade há uma maior atividade da DMN e um aumento de SIT (MASON et al., 2007). Além disso, esta maior atividade geralmente é relacionada com menor performance nas diversas tarefas experimentais, reforçando a ideia de uma relação negativa funcionalmente, entre a DMN e redes extrínsecas, que aumentam sua atividade em situações onde se pede para que o indivíduo realize uma ação específica principalmente quando as tarefas necessitam de áreas envolvidas no processamento sensorial e motor (FOX et al., 2005).

Shulman et al. (1997) analisaram os indivíduos em “controle” de nove estudos de PET e observavam um perfil de desativação (diminuição na atividade) em comum quando a pessoa realizava a tarefa do experimento, mesmo em experimentos com tarefas distintas. Curiosamente estas áreas coincidem com a DMN, corroborando a ideia de Fox et al. (2005) onde a DMN tem uma desativação em estados ativos e maior atividade em estados espontâneos, uma correlação negativa com redes que tem maior atividade em experimentos *task-positive*.

Figura 11: Anticorrelações:

ANTICORRELATIONS



Dados que corroboram a hipótese de que a DMN compete com sistemas cerebrais que são utilizados para a atenção em estímulos visuais exteriores. Em azul regiões que possuem correlação negativa de atividade com regiões da DMN e em laranja regiões que possuem correlação positiva. Fonte: Buckner; Andrews-Hanna e Schacter (2008).

Uma ideia é de que o estado de *zoning-out*, quando o indivíduo tem pensamentos espontâneos, provavelmente tem um papel adaptativo pois entrar no estado de *mind-wandering* auxilia nos processos de organização mental de planos, estruturação de tarefas diárias e simulação de eventos futuros gerando um processo em que informações e indagações pessoais breves servem de base para a consolidação de memórias e informações de longa duração que possam ser úteis para lidar com o futuro (BUCKNER; ANDREWS; SCHACTER, 2008; ANDREWS-HANNA et al., 2010). Este processo está fortemente ligado a MTL e sua conectividade com áreas da DMN, com estudos afirmando essa interação responsável pela geração de SIT, consolidação de memória (WIG et al., 2008), sono e sonhos (WAMSLEY; STICKGOLD, 2010).

Outra hipótese sugere que a rede esteja envolvida com atenção, mas não em tarefas que demandam respostas a estímulos específicos como, por exemplo, os testes utilizados em estudos com neuroimagem que pedem para o indivíduo diferenciar imagens, detectar alvos ou realizar uma sequência de movimentos, pois estas tarefas envolvem principalmente vias de atenção e circuitos sensorimotores (FOX et al., 2006). A DMN seria envolvida quando a pessoa se encontra em um estado passivo, podendo explorar o ambiente externo, mas com um nível de atenção menor, esperando por acontecimentos inesperados (“A hipótese do sentinela”). Apesar de nos dois casos haver interação com o ambiente externo, a diferença é o nível de atenção e a presença de um estímulo específico e/ou premeditado em contraste com

um evento não esperado e/ou aleatório (BUCKNER; ANDREWS; SCHACTER, 2008). Desta maneira, quando o indivíduo não está envolvido em uma tarefa, esta livre para explorar o ambiente; e, como uma sentinela, espera por eventos inesperados. Porém, esta teoria não explica o porquê da rede possuir fortes ligações com áreas relacionadas à memória.

A associação da rede com tarefas que evocam memórias autobiográficas, pensamentos sobre o futuro e decisões afetivas indicam um envolvimento com processos de autorreferência (BUCKNER; ANDREWS; SCHACTER, 2008). O “eu” é um fenômeno complexo e dinâmico difícil de ser classificado para o estudo científico e experimental. Pode-se dizer que o processo de autorreferência é a capacidade de nos diferenciarmos de outros objetos e sujeitos, e reconhecer preferências e aspectos de nossa identidade (AMODIO; FRITH, 2006). Este fenômeno é associado ao córtex pré frontal em diversos estudos (OCHSNER et al., 2004; NORTHOFF et al., 2006; AMODIO; FRITH, 2006; YAOI et al., 2009) e pesquisas em neuroimagem que pedem para que os indivíduos realizem tarefas relacionadas com este processo também relatam maior atividade nesta área do encéfalo (JOHNSON et al., 2002; ZYSSET et al., 2002; UDDIN et al., 2005; MITCHELL et al., 2006).

Qin e Northoff (2011) exploram esta relação entre a DMN e autorreferência, em uma revisão bibliográfica de estudos em neuroimagem. Os pesquisadores citam o conceito de “eu” de Gillihan and Farah (2005) que define a autorreferência como uma integração de duas partes: uma física, reconhecer o corpo e suas partes separadas como mãos, pés, rosto etc; e uma psicológica, o conhecimento de experiências passadas, características sobre si mesmo e a experiência da perspectiva em primeira pessoa. Contudo, além deste conceito de “eu”, com duas partes, Qin e Northoff consideram, entretanto, uma forma mais ampla do “eu” que engloba a peculiaridade da resposta de um indivíduo a um estímulo específico no ambiente como, por exemplo, em um teste em que são mostradas imagens a uma pessoa que responde qual o grau de relevância pessoal ou afetiva perante as imagens do experimento (HEINZEL et al. 2006; NORTHOFF et al., 2009).

As áreas da DMN envolvidas no estado passivo de descanso também estão relacionadas com processos de autorreferência. Esta proposta partiu de estudos que analisaram tarefas com estímulos específicos relacionados ao senso do “eu”: adjetivos sobre o próprio indivíduo, o próprio rosto e o de pessoas e/ou objetos familiares (estímulos, pessoas/lugares/objetos que o indivíduo possuiu contato direto e real), comparado com estudos que analisaram a atividade cerebral de estados em descanso. A meta-análise encontrou relação entre estímulos que envolvem aspectos familiares e do “eu” com atividade nos hubs da DMN: mPFC, e PCC e parte anterior do córtex cingulado (WHITFIELD-GABRIELI et al.,

2011). Ainda que se deva analisar com cuidado, pois estas áreas também podem ser recrutadas em outros processos, essas análises indicariam que o estado passivo relacionado à DMN parece estar envolvido com esta função de identificar o “eu” em diferença ao “outro”.

Um forte e conhecido efeito subjetivo dos psicodélicos é a “morte do ego”, a sua dissolução, onde o indivíduo deixa de perceber uma diferença entre o “eu” e o outro, tendo sentimentos de unificação com o todo. “É estranho realizar que por todo e qualquer ângulo você logicamente não existe, e realizar isso com absoluta e extrema clareza. Camada por camada, eu fui desconstruído.” (Relato do banco de experiências do Erowid.org, exp: 48983)

Estudos sobre a conectividade funcional de estados passivos (*resting state functional connectivity*) e oscilações espontâneas de ondas cerebrais, são exploradas para um melhor entendimento de bases neuronais da integridade do ego e processos de autorreferência. Psicodélicos são uma valiosa ferramenta neste campo de pesquisa pois tem a capacidade de provocar mudanças significativas neste fenômeno. Estudo de 2016 com LSD e neuroimagem multimodal, (CARHART-HARRIS et al., 2016) encontrou uma correlação entre a menor integridade (menor comunicação de vias neurais dentro da própria rede) na DMN e pontuações de dissolução do ego no questionário ASC (*11-factor altered states of consciousness questionnaire*), Este dado é interessante pois se considerarmos que a DMN está envolvida no processo de reconhecimento do “eu”, um processo onde a via “se desfaz” poderia resultar, através de efeitos subjetivos da experiência, em um processo de desintegração do ego. Estes estudos através da neuroimagem analisam o cérebro de pessoas sob a influência de psicodélicos são extremamente úteis para entendermos melhor os mecanismos de ação envolvidos na geração de efeitos subjetivos pois, podemos realizar uma análise da atividade de áreas cerebrais e suas funções conhecidas, a experiência em diferentes planos de fundo com diferentes substâncias psicodélicas, notando suas diferenças e similaridades ao exercer seu efeito no cérebro. Em outro estudo com fMRI em indivíduos sobre a influência de psilocibina também foram encontradas diferenças de conectividade na DMN (SMIGIELSKI et al., 2019).

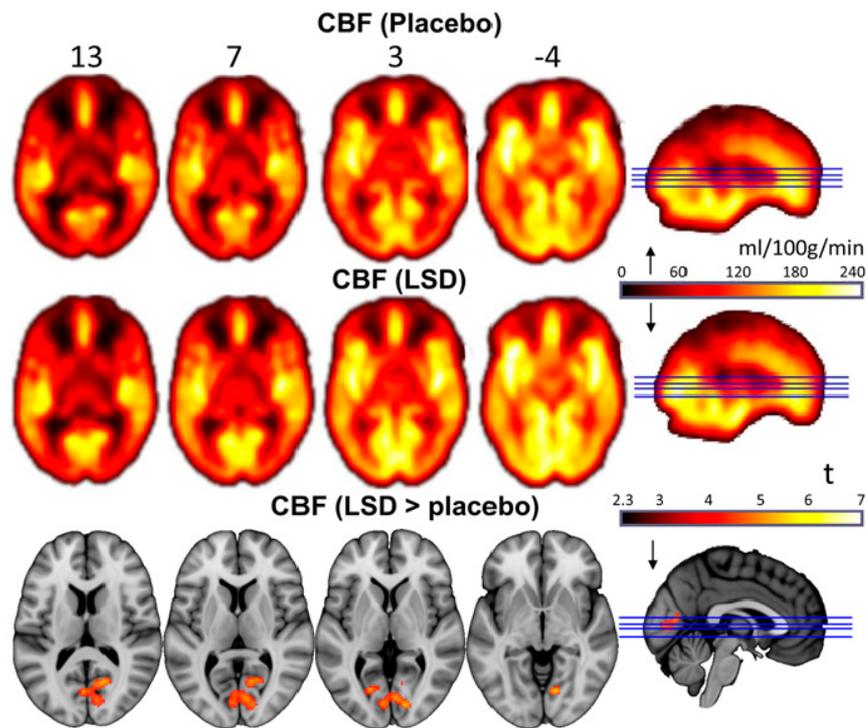
Com metodologia randomizada, duplo cego, grupo psilocibina e placebo Smigielski et al. (2019), explorou os efeitos do psicodélico em praticantes experientes de meditação transcendental. O grupo salienta que estudos na literatura indicam processos neurobiológicos em comum entre práticas meditativas que causam o efeito subjetivo de “morte do ego” (LEBEDEV et al., 2015) e estados cerebrais sob a influência de psicodélicos, principalmente pela modulação da DMN (CARHART-HARRIS et al., 2012). O aspecto positivo de desintegração do ego foi potencializado no grupo que utilizou psilocibina e teve relação com

uma dessincronização do mPFC com o PCC enquanto estes indivíduos estavam realizando a prática meditativa. A partir destes resultados os pesquisadores argumentam que a meditação em conjunto com a psilocibina foi a causa principal do estado de autotranscendência, experiência mística descrita na literatura por ter um aspecto positivo na saúde mental e transtornos psiquiátricos (GRIFFITHS, et al., 2016), às vezes considerada uma das experiências espirituais mais significativas na vida de uma pessoa (GRIFFITHS et al., 2008).

Carhart-Harris et al. (2016) utilizaram fMRI e MEG (magnetoencefalografia) em estado de descanso, em indivíduos (n=25) após administração intravenosa de LSD (75µL), ou placebo. Foram feitas análises de BOLD (*blood oxygen level dependent*) e ASL: *arterial spin labeling*, essa técnica mede o movimento de moléculas de água em vasos arteriais do cérebro, através de radiofrequência que interagem com os prótons da molécula, criando uma diferença de magnetização entre o sangue e as moléculas de água no cérebro, permitindo que o equipamento de MRI consiga gerar imagens criando um “mapa de perfusão” (DETRE et al., 2012). Foi observado um aumento de CBF (*cerebral blood flow*, dado quantificado através do ASL) no córtex visual, condizendo com respostas de imagens complexas no ASC, e maior conectividade da V1 (visual primária, lobo occipital área de Brodmann 17) com diversas áreas cerebrais, correlacionando com pontuações de efeitos alucinógenos no VAS (*visual analogue scale*: método que utiliza escalas, utilizado para quantificar os efeitos subjetivos). Assim como no estudo de Smigielski et al. (2019), foi observada menor conectividade entre o mPFC e PCC, porém este dado não possuiu correlação estatística com nenhum dos resultados do questionário que mediu os efeitos subjetivos (CARHART-HARRIS et al. 2016). Aditivamente, a conectividade entre o parahipocampo e o córtex retrosplenial diminuiu, ocorreu uma dessincronização destas duas regiões, havendo correlação com os scores de dissolução do ego, assim como no estudo de Kometer et al. (2015), provavelmente este efeito dos psicodélicos de desestabilizar algumas relações entre redes específicas que normalmente funcionam juntas tem um papel importante em seu mecanismo. Os autores salientam que a integridade da DMN e este funcionamento conjunto através da sincronização de oscilações de ondas entre estas áreas da rede devem ser importante para manter o que entendemos como o “eu”.

Adicionalmente, uma análise de interação entre as todas as redes (DMN, redes visuais e auditórias, rede de saliência etc) mostra uma menor segregação entre a maioria delas, com maior comunicação das redes entre si, de acordo com anterior pesquisa do mesmo grupo que defende um estado cerebral “entrópico” na influência de psicodélicos (CARHART-HARRIS et al., 2014).

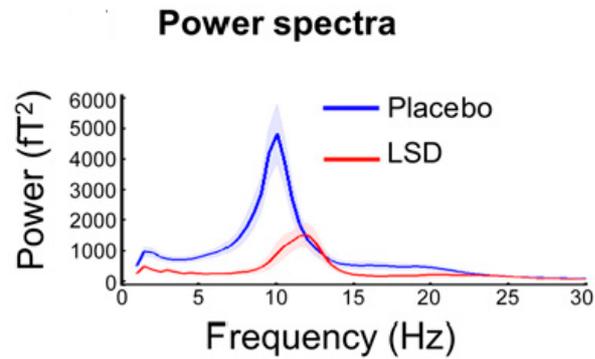
Figura 12: CBF de cérebro em grupo placebo e grupo LSD.



Na última linha estão as regiões que houve o maior aumento de atividade no grupo LSD comparado ao placebo.

Fonte: Carhart-Harris et al. (2016) modificado.

As leituras com MEG também mostraram resultados interessantes: diminuição de oscilação de onda na maioria das bandas, com um efeito pronunciado nas de baixa frequência (1–30 Hz), principalmente no PCC e pré-cúneo (Fig. 13). Correlação estatística foi encontrada entre a diminuição das ondas delta (1 – 4 Hz) e alfa (8 – 15 Hz) e a dissolução do ego. Além disso, foi encontrada relação entre as alucinações simples e a diminuição de ondas alfa (CARHART-HARRIS et al. 2016). Esta menor atividade de oscilações alfa já foi observado em estudos com psilocibina (KOMETER et al., 2013).

Figura 13: Resultados do MEG.

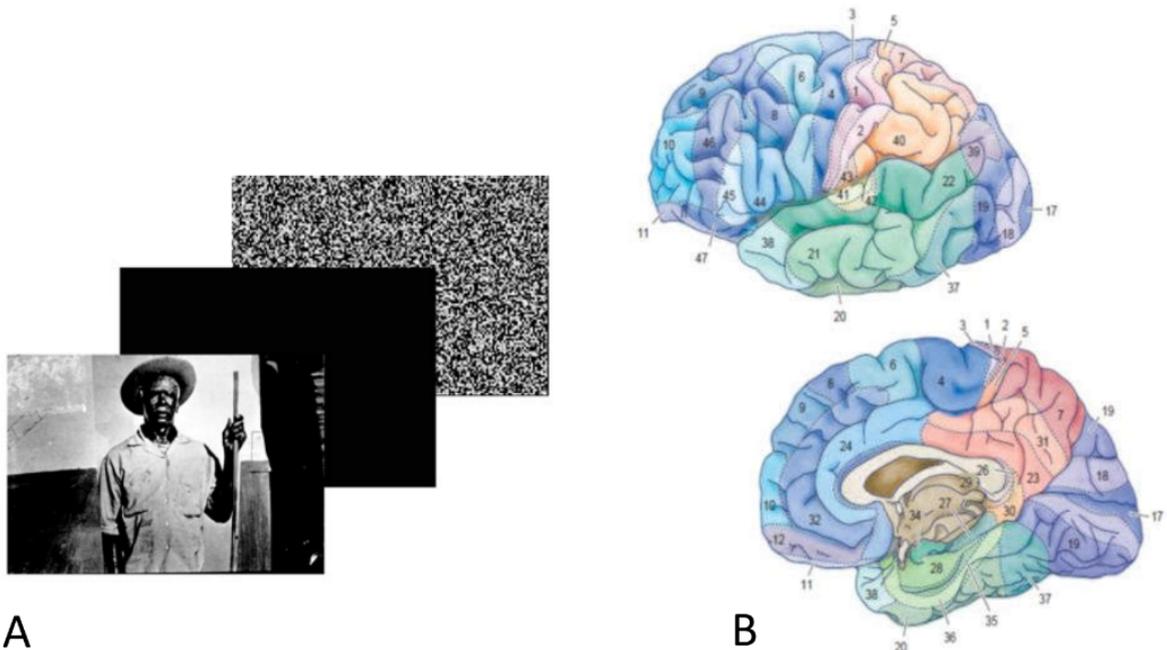
Densidade espectral, grupo placebo e LSD. Fonte: Carhart-Harris et al. (2016).

Os autores argumentam que a maior conectividade da V1 com outras redes, e a relação com as alucinações causadas pelo LSD é um achado valioso, pois indica que outras partes do cérebro estão envolvidas na “construção” deste efeito subjetivo, indicando que características emocionais, cognitivas e vias de outros sentidos influenciam nas experiências visuais psicodélicas causada pelo LSD (CARHART-HARRIS et al. 2016)

3.3 Rede Visual (V1): *Vendo de olhos fechados*

“Eu fui surpreendido por este enorme dragão dourado que saiu do horizonte. Ele era do tamanho de múltiplas galáxias e irradiava energia elétrica de diversas cores.” (Relato do banco de dados do Erowid.org: exp92052). Um dos efeitos subjetivos mais conhecidos e notáveis dos psicodélicos é a ocorrência de alucinações e fortes mudanças na percepção visual. A via visual é uma das vias mais bem caracterizadas, porém, o receptor 5-HT_{2A} é expresso em diversas áreas do córtex (HANNON; HOYER, 2008), muitas delas envolvidas no processamento sensorial e cognitivo (NICHOLS, 2016), tornando complexo a análise deste fenômeno. Em 2012, um grupo de pesquisa brasileiro publicou um estudo (DE ARAÚJO, et al., 2012) muito interessante sobre os efeitos alucinógenos da ayahuasca. O chá da ayahuasca, utilizado pelas comunidades indígenas e algumas urbanas de países da Amazônia, como também por grupos religiosos sincréticos brasileiros, “Santo Daime” e “União do Vegetal”, provém de duas plantas, a árvore chacrona *Psychotria viridis* e o cipó-mariri *Banisteriopsis caapi*, a primeira é fonte natural de DMT e a segunda de β-carbolinas (alcalóides) que agem como inibidores da monoamina oxidase (MAO: enzima que catalisa a reação de degradação das monoaminas) e parcialmente como inibidores da recaptação de 5-HT (RIBA et al., 2001). Desta maneira, a bebida possui efeitos periféricos e centrais, pois a MAO do trato digestivo é inibida, tornando também a experiência psicodélica particular, pois além do efeito agonista do DMT sobre o receptor 5-HT_{2A} (e outros receptores serotoninérgicos que possivelmente influenciam na experiência, como 5-HT_{1A}, CARHART-HARRIS; NUTT, 2017) do DMT, a quantidade de 5-HT no cérebro é aumentada. Relatos de experiências com a ayahuasca incluem alucinações intensas, variadas e coloridas, com cenários que lembram sonhos (DE ARAÚJO et al., 2012). O estudo se propõe a explorar os aspectos neurais envolvidos no surgimento das alucinações como efeito subjetivo psicodélico. Nove usuários experientes do chá, foram submetidos a análises com fMRI, antes e depois da ingestão deste, e respondiam perguntas em três condições, antes e depois da ingestão do chá de ayahuasca. Os três estados eram: os indivíduos observando uma “imagem natural” (a foto de uma pessoa, animais ou árvores), imaginando a imagem que tinham acabado de ver de olhos fechados e olhando a imagem confusa, que serviu como base de estimulação do eixo visual, uma imagem sem significado (Fig. 14). Testes psiquiátricos (*Brief Psychiatric Rating Scale* e *Young Mania Rating Scale*) foram feitos em t= 0, 40, 80, 200 minutos após a ingestão do chá de Ayahuasca para medir os efeitos subjetivos.

Figura 14: Design experimental das sessões de fMRI e hemisférios cerebrais com as áreas de Brodmann (BA)

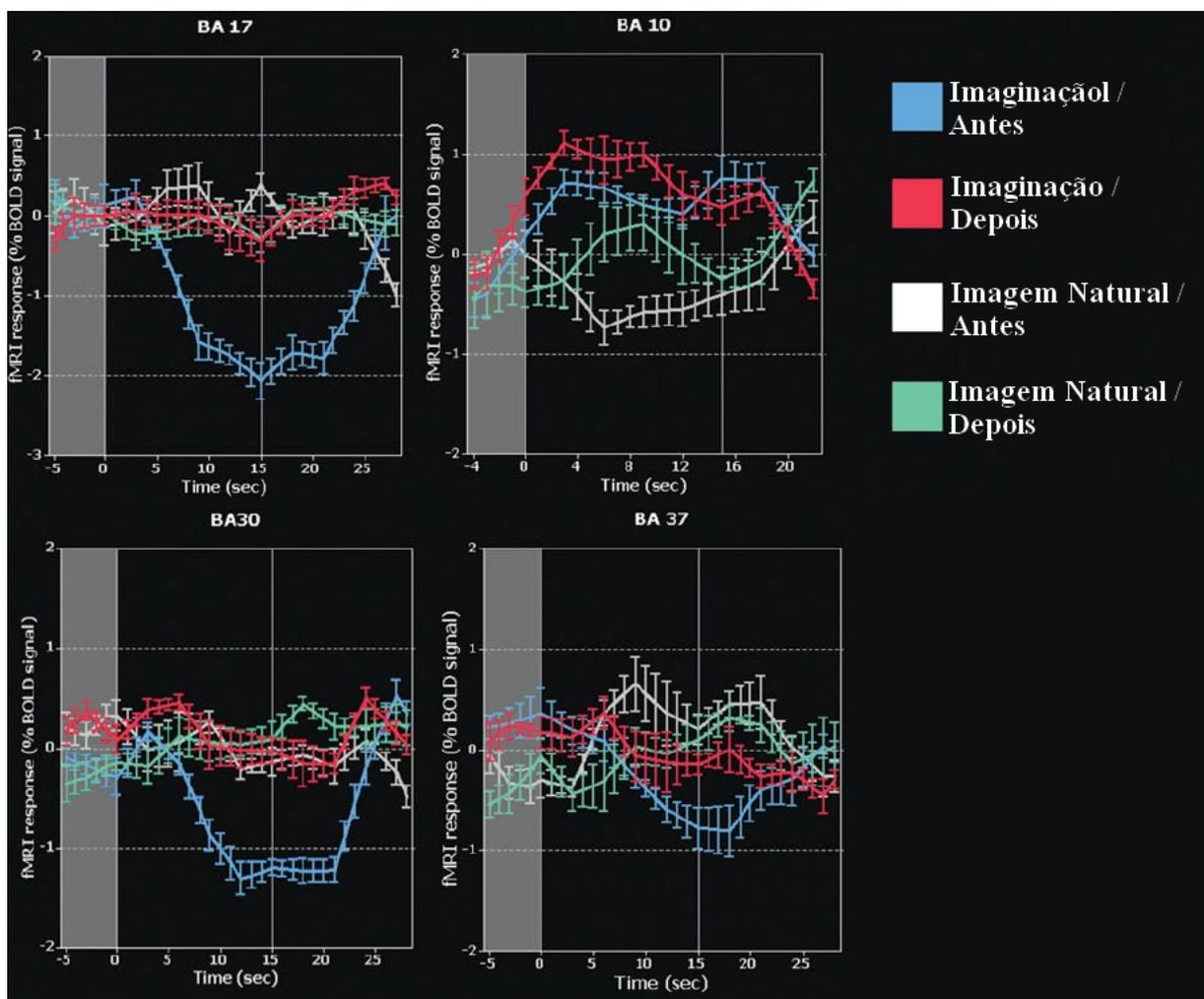


(A) Observando a imagem natural, imaginando de olhos fechados a imagem que acabaram de ver e observando a imagem mexida, confusa. (B) Hemisférios cerebrais com as áreas de Brodmann (BA) indicadas (Fonte: Purves et al. modificado). BA7, 8, 9, 10, 17, 18, 19, 22, 23, 29, 30, 31, e 42 com aumento no BOLD depois da ayahuasca. Fonte: Araújo et al. (2012).

Todos os indivíduos relataram uma melhor capacidade de realizar a etapa de imaginação, corroborando a ideia de que o chá aumenta o potencial para mentação interna. A principal comparação do estudo foi entre o BOLD imaginando antes e depois da ayahuasca. Houve um aumento no BOLD no giro frontal superior, inferior e medial (BA8, 9, 10, 47), giro lingual (BA17, 18, 19, 30), giro fusiforme (BA19, 37), giro temporal superior (BA22, 42), cúneo (BA17, 18, 19, 30), pré-cúneo (BA7, 18, 19, 31) e PCC (BA23, 29, 30, 31) (Fig. 14B para referência às áreas de Brodmann, BA). Para excluir a possibilidade desta observação ter sido causada por outros fatores não específicos do psicodélico, foi feita uma subtração de diferenças, dos dados imaginando antes e imaginando depois e dos estados de imagem natural antes e depois. Além das análises de BOLD, foi obtido um mapa retinotópico (para mais detalhes consultar LINDEN et al., 1999). Após as comparações, o sinal de maior BOLD correspondeu a regiões do lobo occipital, principalmente em áreas do córtex visual (V1, V2 e V3), giro para-hipocampal, lobo temporal medial e córtex pré-frontal. A partir destas áreas específicas, comparações posteriores foram realizadas. A atividade (BOLD) foi similar entre os estados observando a imagem natural versus imagem confusa (antes e depois) no córtex visual, e o sinal do estado imaginando (antes) é bem menor do que observando a imagem

natural ou confusa, o que era esperado. Entretanto, um resultado intrigante: os escores de BOLD nas áreas visuais, no estado imaginando, tiveram aumento significativo após a ingestão de ayahuasca, iguais ou até maiores do que quando o indivíduo estava olhando a imagem natural e a imagem confusa, quando o sistema visual está “de fato” sendo estimulado. A ayahuasca causou um aumento de atividade quando de olhos fechados imaginando equivalente ao estado cerebral quando estamos observando imagens de olhos abertos, concedendo um aspecto “real” a experiência interna psicodélica (Fig. 15).

Figura 15. Média de BOLD em áreas de Brodmann específicas.



Categorias: imaginando (antes) azul, imaginando (depois) vermelho, observando a imagem natural (antes) branco, Observando a imagem natural (depois) verde, em cinza é o período observando a imagem bagunçada que serviu de base para comparação. De Araújo et al (2012) modificado.

Não houve este mesmo aumento significativo no estado imagem natural (antes) versus imagem natural (depois) e curiosamente, a ayahuasca também não aumentou a atividade do

córtex visual quando comparamos a imagem natural com a imagem confusa, poderíamos imaginar que pela propriedade de causar percepções diferentes e mais vívidas de imagens comuns (como por exemplo os relatos de “paredes derretendo”, clássicas da experiência com LSD) dos psicodélicos, a atividade nesta área seria maior. Os autores apresentam a hipótese de que o V1 chegue em um limite de atividade (teto, limiar) de olhos abertos, fazendo com que não tenha diferença entre os estados pré e pós ayahuasca.

Durante a tarefa de imaginação o chá também modulou a atividade do giro parahipocampal e córtex retrosplenial (RSC) (BA 30 e BA 37 respectivamente, BA: áreas de Brodmann), áreas pertencentes a DMN relacionadas na literatura com o processamento contextual de cenários e representações visuais (BAR, 2004) possivelmente tendo um papel em outros aspectos associativos e envolvido nos mecanismos de ação que levam aos efeitos subjetivos de psicodélicos, alguns deles comentados neste trabalho (CARHART-HARRIS et al., 2016; KOMETER et al., 2015). O aumento no BOLD também foi observado em outras regiões da DMN, como no lobo temporal e pré frontal anterior (BA 10), área que já foi explorada por seu envolvimento no processo de mentação interna (ANDREWS-HANNA, 2012).

Também foi encontrada correlação entre os dados do questionário BPRS (utilizado para analisar os efeitos psicodélicos da ayahuasca sobre os indivíduos) e o sinal de BOLD aumentado em BA 17 após a ingestão do chá. Esta relação foi exclusiva, não foi encontrada nas demais regiões cerebrais, indicando que o aumento de atividade está ligado aos efeitos subjetivos de mudança na percepção visual causadas pelo psicodélico. Apesar de não terem tido correlação estatística com nenhum dos dois questionários psiquiátricos utilizados, também foi observado um aumento de atividade em áreas visuais não primárias (BA 7, BA 8 e BA 19). Estudos de fMRI mostram maior atividade nestas áreas em alucinações psicopatológicas (ALLEN et al., 2008) e em sonhos durante o sono REM (WEHRLE et al., 2007).

As análises de conectividade funcional também mostraram resultados interessantes. A V1 adquire um papel de “líder” de outras áreas (BA 37 e BA 7), mandando mais sinais do que recebendo, no estado de influência da ayahuasca. O pré-frontal também adquire este papel, porém com menor prioridade.

Estes achados sobre o grau de atividade destas áreas visuais específicas e suas relações com regiões associativas são extremamente valiosas e indicam que o córtex visual, principalmente a V1, possui um papel central na modulação das bases neurais causadoras dos efeitos subjetivos da ayahuasca. Os pesquisadores argumentam que os resultados de

conectividade mostram que este psicodélico muda o eixo frontal-occipital, alterando a ordem de comunicações envolvidas, assim como a “prioridade” e a hierarquia de certas regiões em relação a outras. O achado mais marcante foi a capacidade do córtex visual primário em “liderar” áreas envolvidas na visão, atenção e memória. Talvez, as alucinações causadas pelo chá, extremamente vívidas de olhos fechados (“estado imaginando” do estudo), são iniciadas pela V1, que ao interagir com áreas da DMN, envolvidas com a noção de “eu” e outros aspectos cognitivos que necessitam do pré-frontal, produza estas visões que estão profundamente ligadas com a própria história (memória, lobo temporal) e com quem somos. Pode parecer óbvio que a experiência que cada um tem ao utilizar uma substância psicodélica produza efeitos subjetivos intimamente ligados a suas vivências e personalidade, porém aqui vemos indícios científicos desta observação anedotal recorrente dos efeitos subjetivos dos psicodélicos. A seguir, apresento um relato deste tipo de efeito subjetivo.

“Embora minhas experiências anteriores (e mais recentes) com 4-AcO-DMT também tenham sido emocional e fisicamente bastante eufóricas, elas não se comparam a isso. Além da euforia extraordinária, os processos desta viagem parecem intrincada e intimamente ordenados, planejados e carregados de propósito, como se eu mesmo os estivesse orquestrando.” (Relato do banco de experiências do Erowid.org: exp 58480)

Mais estudos observando especificamente estas áreas da DMN e os efeitos subjetivos, com novas metodologias em conjunto com a conectividade funcional poderão no futuro elucidar melhor este processo.

3.4 EEG e psicodélicos

O eletroencefalograma (EEG) também é uma ferramenta importante para elucidar o mecanismo de ação dos psicodélicos, em conjunto com as técnicas de neuroimagem podemos explorar melhor a relação da atividade elétrica e experiências subjetivas sob os psicodélicos, principalmente com os dados de oscilações de ondas cerebrais. Em relação às redes, estudos com EEG nos ajudam a entender relações de integridade e conectividade, essencial para estabelecermos uma relação entre experiência psicodélica e o funcionamento de uma rede neurobiológica complexa como a DMN.

Kometer et al. (2015) nos traz uma análise sistemática, com o intuito de revelar os processos neuronais por trás da experiência espiritual profunda. Eles utilizam a psilocibina como substância provocadora deste estado subjetivo e analisa através do EEG as pessoas sob a influência da substância em um ambiente controlado. O trabalho reforça a ideia de que podemos utilizar psicodélicos serotoninérgicos como substâncias que possuem uma relação entre dose e o efeito subjetivo, de acordo com estudos que relataram estados de “profunda contemplação” ou de experiência espiritual em sujeitos sob efeito da psilocibina (DITTRICH 1998; STUDERUS et al. 2010; KOMETER et al. 2012). Relatos ao consumir cogumelos alucinógenos reforçam a ligação da psilocibina com experiências místicas e espirituais: “Todos nós somos Deus. Deus está dentro de todos nós. E Deus é puro amor. Eu não sei como eu vim a ter essa ideia de Deus, mas eu tive, era pura e clara a evidência.” (Erowid.org: exp99092, 2016).

A psilocibina causou uma diminuição de atividade de todas as oscilações de onda abaixo de 20 Hz, coincidindo com a tendência de psicodélicos serotoninérgicos de diminuir a atividade de oscilações de baixa frequência (CARHART-HARRIS et al., 2016). Foi observada uma diminuição local de atividade (na maioria das bandas de frequência) no córtex cingulado posterior e anterior, pré-cúneo, cúneo, giro para-hipocampal e córtex retrosplenial. Diminuição de oscilações alfa (8-13 Hz) são relacionadas com ativação de receptores 5-HT_{2A} (KOMETER et al. 2013). Outro resultado interessante é que houve um aumento na sincronização de fase com retardo de tempo na banda de frequência delta (1,5 – 4 Hz) no córtex retrosplenial (RSC), para-hipocampo e área orbitofrontal lateral. E essa sincronização de fase para oscilações de baixa frequência correlacionou fortemente com estados de profunda introspecção e experiência espiritual, medidas através do questionário 5D-ASC.

Cabe aqui uma breve explicação sobre este tipo de medição para compreender o significado de sincronização de fase. As áreas corticais, cuja fisiologia é melhor conhecida são

as sensoriais primárias, especialmente a área visual primária (V1). Nestes córtices, os neurônios excitatórios e inibitórios que processam uma mesma função ou tipo de informação estão organizados em colunas de poucos milímetros e poderiam sincronizar num modo de ressonância comum (processo chamado *integração local*). Mas alguns neurônios de uma coluna se projetam para outras áreas corticais. Os neurônios de outras áreas (a alguns centímetros de distância) que possuam as mesmas propriedades e que recebem estas conexões, que, aliás, devem ser recíprocas, tendem a sincronizar com um certo retardo de condução de alguns milissegundos. Esses conjuntos de neurônios sincronizados podem, através de suas conexões, sincronizar com outras áreas corticais mais afastadas (*integração em grande escala* envolvendo vias polissinápticas com retardos de transmissão de períodos de mais milissegundos) (VARELA et al., 2001). Sinais de populações corticais em faixas de frequência específica são marcadores das interações de redes neuronais (SIEGEL et al., 2012). E os registros obtidos com EEG e MEG de sujeitos sob ação da psilocibina que permitiram detecção de sincronização de fase entre o giro para-hipocampal, o córtex retrosplenial e o córtex orbitofrontal, que fazem parte da DMN (KOMETER et al., 2015) é uma evidência de uma integração em grande escala, indicando uma relação entre o efeito da psilocibina com uma mudança de atividade dinâmica da rede sob o efeito da substância. Diferente de outras áreas do DMN, que diminuem a atividade quando o indivíduo sai do repouso e se engaja em uma tarefa cognitiva, o RSC atua durante testes de memória, como durante resgate de memória autobiográfica, real ou imaginada, na localização do “eu” em um contexto espacial global, na translação entre momentos egocêntricos e aloecêntricos (VANN; AGGLETON; MAGUIRE, 2009). Então, pode-se supor que quanto maior a percepção das experiências espirituais para o sujeito, maior foi a sincronização de fase das oscilações delta, que podem estar reorganizando o “eu” dentro do contexto global espacial (KOMETER et al. 2015).

3.5 Integração em grande escala

O córtex pósteromedial, que inclui o PCC, RSC e parte ventral do pré-cúneo, é a região conhecida por ser um hub com padrões extensos e complexos de conectividade, principalmente o PCC (BUCKNER et al., 2009) e um dos pilares da DMN. Há indícios na literatura que sugerem um envolvimento desta região na manutenção da consciência (PICCHIONI; DUYN; HOROVITZ, 2013), apoiando esta hipótese, pessoas com dano cerebral em estados de coma (NORTON et al., 2012), ou não comunicativas (VANHAUDENHUYSE et al., 2010) e em crises epiléticas com perda de consciência (DANIELSON; GUO; BLUMENFELD, 2011) há uma menor conectividade funcional do PCC e menor integridade da DMN. Além disso, é uma área que possui demanda de energia intensa extremamente vascularizada (RAICHLE et al., 2001), o que a torna protegida de acidentes vasculares que podem causar danos focais (LEECH & SHARP, 2014). Um estudo de caso chamou a atenção de cientistas que pesquisam psicodélicos (HERBERT et al., 2014). O relato é de um paciente que, após ter episódios de crises epiléticas com perda de consciência, descobriu ter um glioma no córtex pósteromedial, uma área que raramente é afetada. Para mapear a conectividade e a localização das áreas afetadas pelo tumor, foi realizada uma cirurgia com anestesia local e o paciente permaneceu “acordado”. Foram realizados estímulos elétricos no giro do cíngulo, envolvendo vias de conexão entre PCC e mPFC, e que constitui a principal via da DMN (BUCKNER; ANDREWS-HANNA; SCHACTER, 2008; ANDREWS-HANNA et al., 2010). Os autores argumentaram que provavelmente a estimulação causou um efeito inibitório, interrompendo a comunicação entre essas duas áreas. O paciente após a cirurgia relatou que estava “fora da sala de operação (...) eu estava em um sonho, ao meu redor uma paisagem completamente branca”, “havia sol e eu estava em uma praia”.

Existem substâncias onirogênicas, conhecidas por induzir estados de consciência que lembram sonhos. Por exemplo, a *Salvia divinorum* utilizada por curandeiros Mazatecos da região de Oaxaca no México (VALDÉS, 1994), que é um agonista do receptor opioide KOR (receptor opioide κ , CHAVKIN et al., 2004) e é uma substância que possui efeitos alucinógenos intensos. A psilocibina também pode ser considerada um onirogênico. Carhart-Harris e Nutt (2014) apontam diversas similaridades deste estado de sonho (*dream-like state*) e efeitos subjetivos causados pela psilocibina. fMRI em indivíduos sob a influência de psilocibina revelou menor BOLD no PCC e um dos efeitos subjetivos relatados foi que “a experiência teve um aspecto de sonho” (CARHART-HARRIS et al., 2012). Também foi

observada menor conectividade no eixo PCC-mPFC e menor poder oscilatório no PCC (CARHART-HARRIS et al., 2014). No sono profundo a atividade do PCC também é menor (HOROVITZ et al., 2009), em comparação à vigília. Outro ponto importante e curioso é que quando indivíduos usam LSD logo antes de dormir ou se o psicodélico é injetado em alguém que já está dormindo, a substância induz o sono REM (MUZIO et al., 1966; TORDA, 1968; CARHART-HARRIS & NUTT, 2014). O lobo temporal medial (MTL), pertencente à DMN, é uma área que permanece ativa no sono REM e já foi relatada a geração de visões vívidas após crises epiléticas ou por estimulações elétricas nesta região (VIGNAL et al., 2006).

Sob a influência de psilocibina, o cérebro dos indivíduos apresenta uma MTL que se comunica em menor intensidade com as outras partes da DMN (*decoupling*, CARHART-HARRIS, 2014). E também, uma pessoa que está em sono REM ou sob a influência de psilocibina, possui a atividade no PCC diminuída e a atividade no MTL aumentada (MAQUET et al., 1996; CARHART-HARRIS et al., 2014), reforçando a hipótese de que a MTL possui relação com sonhos e com a experiência subjetiva de alucinações vívidas (*dream-like*).

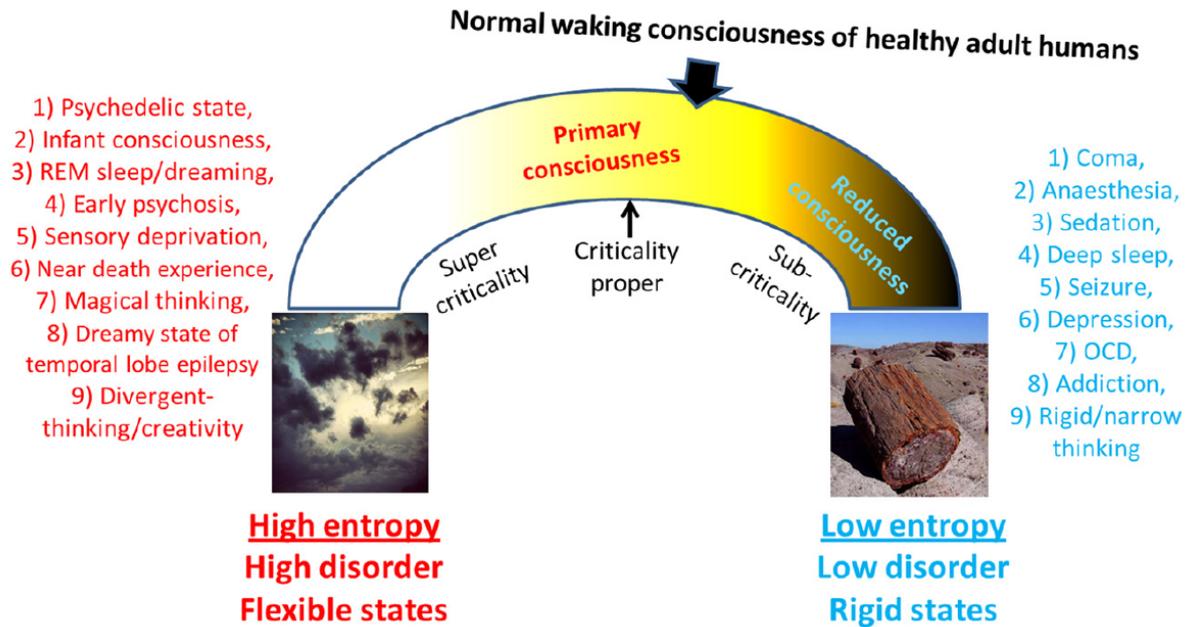
A partir do estudo de caso e destas observações na literatura, citados acima, os cientistas criam uma hipótese. Provavelmente, a diminuição de integridade da DMN, o comprometimento de sua estrutura e vias de comunicação possui um efeito desinibitório no MTL, que também acontece pelos psicodélicos através do efeito sobre os receptores 5-HT_{2A}. A estimulação do PCC no paciente teve um aspecto inibitório, causando a perda de comunicação da “espinha dorsal” ou pilar da DMN (principais *hubs* integrativos), desinibindo o MTL e causando o efeito subjetivo de se achar que está em um sonho. Dinâmica similar ao que acontece quando a pessoa está sob a influência de psicodélicos. Estas substâncias têm a capacidade de causar experiências subjetivas que possuem aspectos de sonhos por que compartilham as mesmas vias neurológicas responsáveis pelo sonho do estágio REM, juntando o aspecto fenomenológico ao neurofisiológico da experiência psicodélica (CARHART-HARRIS & NUTT, 2014). Mais estudos em neuroimagem e novos métodos de análise sobre a experiência subjetiva de psicodélicos e sonhos tem o potencial de desvendar mais detalhes do papel do PCC e sua relação com o aspecto qualitativo da consciência.

Entre essas teorias que abrangem novas abordagens globais sobre o funcionamento do cérebro em larga escala, a revisão de Carhart-Harris et al. (2014) merece um destaque aqui. Ao incorporar conceitos neurobiológicos, físicos e psicanalíticos, a revisão propõe um melhor entendimento da mente humana, que a qualidade de todo estado consciente depende da entropia do sistema, medida através de parâmetros funcionais de atividade neural. A

entropia é uma medida de incerteza, que também reflete o nível de aleatoriedade ou desordem de um sistema. Quando aplicado o conceito de entropia na dinâmica cerebral, outro princípio importante é o da “criticalidade auto-organizada”: como um sistema complexo, ao ser forçado para fora do equilíbrio por algum tipo de energia, começa a adquirir propriedades novas após chegar em um ponto crítico em uma transição entre dois extremos, caos e equilíbrio (para mais detalhes da “criticalidade auto-organizada” aplicada ao cérebro checar CHIALVO; BALENZUELA; FRAIMAN, 2008). Após o levantamento na literatura de que o cérebro apresenta um comportamento de criticalidade (BEGGS & PLENZ, 2003), os autores indagaram: “em adultos saudáveis, o cérebro apresenta criticalidade no estado consciente normal acordado ou existem outros estados onde essa dinâmica é mais pronunciada?”. O que conecta e ajuda a explorar esta dúvida são os estudos dos pesquisadores com estados de consciência alterada provocada por psicodélicos. Em estudos com psilocibina se observa um estado de maior entropia cerebral (e um estado de “super criticalidade”) comparado ao estado consciente “normal”. Os autores propõe que os seres humanos têm uma capacidade de supressão da entropia no cérebro e potencial para um maior número de estados mentais do que seus ancestrais mais próximos evolutivamente, o cérebro adulto e “maduro” dá prioridade a um estado de sub-criticalidade do que a um estado de criticalidade, como estados mentais de crianças ou causados por psicodélicos, que possuem uma maior entropia. Além disso, este estado consciente “normal” e mais rígido anda em paralelo com o desenvolvimento de uma noção do “eu”. Os cientistas reforçam que psicodélicos mudam as características oscilatórias (principalmente de banda alfa) no PCC, e mexem na integridade da DMN e, junto a este processo, também pode se observar processos de desintegração do ego, um exemplo de estado consciente “primário”. O valor terapêutico dos psicodélicos é salientado neste trecho: “Em muitas desordens psiquiátricas podemos interpretar o cérebro como entrincheirado, preso na patologia, onde o núcleo de seus comportamentos se torna automatizado e rígido (CARHART-HARRIS et al., 2016) consistente com seus efeitos entrópicos nas atividades corticais, é possível que os psicodélicos consigam quebrar estas desordens ao desmanchar estes padrões de atividade em que elas se baseiam (CARHART-HARRIS et al. 2014).”

Figura 16: A hipótese do cérebro entrópico.

The entropic brain hypothesis



Este esquema resume a hipótese de Carhart-Harris et al. (2016). O U invertido mostra as relações entre entropia e cognição, um valor bem alto de entropia implica em muita flexibilidade e muita desordem, enquanto um valor bem baixo implica em uma cognição ordenada, porém não flexível. É proposto que na consciência em vigília normal de pessoas adultas e saudáveis, este estado está em uma posição (no gráfico) de criticalidade, levemente subcrítico. Estados primários movem a atividade cerebral e cognição associada para um estado de entropia aumentada: a atividade cerebral se torna mais aleatória e a cognição mais flexível. É proposto que estados primários de consciência estão mais perto da criticalidade apropriada do que estados secundários de consciência/consciência na vigília normal.” Fonte: Carhart-Harris et al. (2014).

Para um melhor desenvolvimento de teorias sobre aspectos neurocognitivos complexos, novas abordagens sobre a integração neuronal são necessárias, pois a organização global e integração em grande escala do cérebro permanece sendo um desafio na neurociência. A neuroimagem tem um papel importante nisso segundo Petri et al. (2014) que propõe a análise das redes neurais através de representação topológica. Partindo da rede, poderia se construir um espaço topológico: “formado por um número finito de simplices que pela construção satisfaz a condição que define o tipo de espaço topológico chamado simplices abstratos complexos, cada elemento do espaço é um simplex e cada face também é um simplex.”

Figura 17: Quadro explicativo de termos da teoria de redes

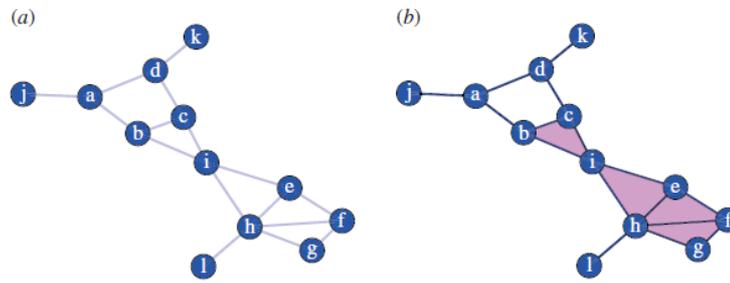


Figure 1. Panels (a,b) display an unweighted network and its *clique complex*, obtained by promoting cliques to simplices. Simplices can be intuitively thought as higher-dimensional interactions between vertices, e.g. as a simplex the clique (b,c,i) corresponds to a filled triangle and not just its sides. The same principle applies to cliques—thus simplices—of higher order. (Online version in colour.)

Table 1. List of notations.

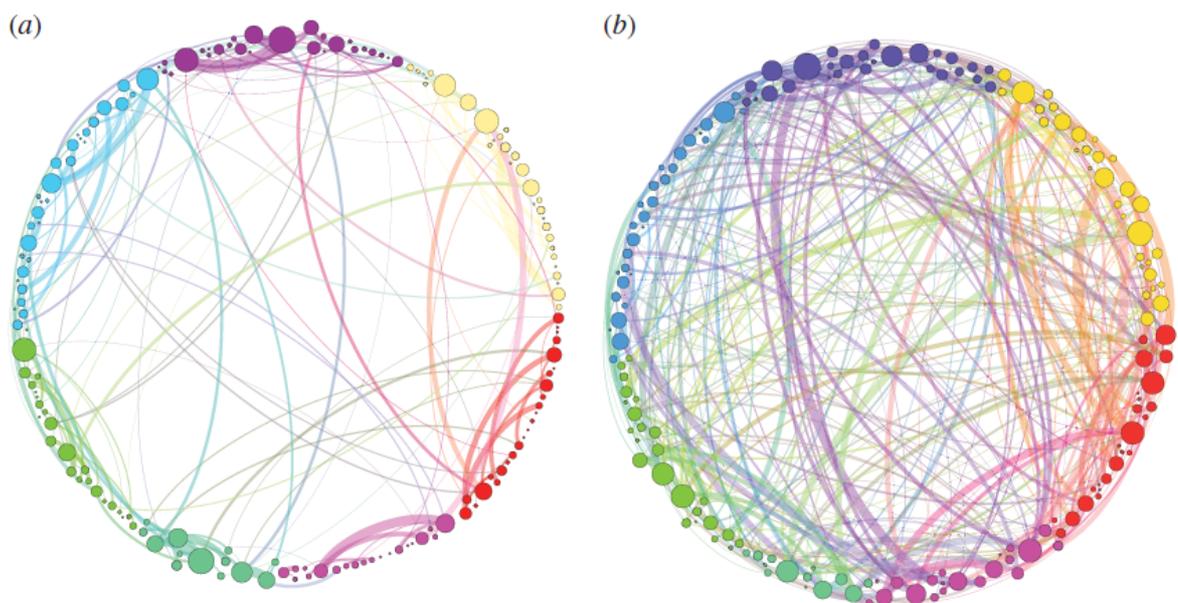
name	symbol	definition
graph	G	a graph $G = (V, E)$ is a representation of a set V of nodes i interconnected by edges or links $e_{ij} \in E$; this interaction can be weighted, directional and signed
clique	c	a completely connected subgraph $C = (V', E')$ contained in an undirected and unweighted graph $G = (V, E)$ ($V' \subset V, e_{ij} \in E' \forall i, j \in V'$)
k -simplex	σ_k	formally, a convex hull of $k + 1$ nodes $[p_0, p_1, \dots, p_k]$, it is used here as a generalization to higher dimensions of the concept of link, e.g. a 2-simplex is a triangle, a 3-simplex a tetrahedron. The faces f of σ_k are obtained as subsets of $[p_0, p_1, \dots, p_k]$
simplicial complex	\mathcal{K}	a topological space composed by attaching simplices σ_i with two conditions: (i) if $\sigma \in \mathcal{K}$ then all its faces $f \in \mathcal{K}$ and (ii) the intersection of any two $\sigma_i, \sigma_j \in \mathcal{K}$ is empty or a face of both σ_i and σ_j
clique complex	$\mathcal{L}(G)$	a simplicial complex built from a graph G by promoting every k -clique $c \subset G$ to a $(k - 1)$ -simplex defined by the nodes of c , e.g. a 3-clique becomes a 2-simplex (a full triangle)
k th homology group	$H_k(\mathcal{K})$	a group describing the holes of a simplicial complex \mathcal{K} bounded by k -dimensional boundaries, e.g. H_1 describes two-dimensional cycles bounded by 1-simplices, H_2 describes three-dimensional voids bounded by 2-simplices, etc.
H_k generator	g	an element of the generating set of H_k , a subset of H_k such that all elements can be expressed as combination of generators
homological scaffold	$\mathcal{H}(\mathcal{K})$	a weighted graph constructed from the persistent homology generators of H_1 of a simplicial complex \mathcal{K}

Figuras demonstrando redes e seus complexos de cliques (a) e (b) e quadro explicativo de termos da teoria de redes. Fonte: Petri et al. (2014)

Resumidamente, a partir de pontos (no caso do cérebro, grupos de neurônios que se comunicam) construir um espaço (simplex: interação entre vértices que forma o polígono mais simples de sua dimensão) que inicialmente possui uma dimensão (conexão entre dois pontos) e ao seguir as regras de teoria de redes (descritas em detalhes no artigo, e Fig. 17) construir um mapa e ir complexificando este sistema, ao adicionar mais dimensões e atribuir peso a cada conexão entre os pontos (conectividade entre neurônios). A partir deste modelo de redes e um método chamado homologia persistente (EDELSBRUNNER & HARER, 2009), Petri et al. (2014) mostram uma nova abordagem para analisar redes neurais, que teria uma boa capacidade de identificar regiões que possuem baixa conectividade entre suas áreas

vizinhas. Eles realizaram ressonância magnética de indivíduos sob a influência de psilocibina (e grupo placebo para o controle) e posteriormente analisaram com o método topológico proposto no trabalho os dados das leituras de fMRI. A estabilidade da conexão de áreas que normalmente se comunicam no estado de consciência “normal”, diminui sob psilocibina, o que está de acordo com resultados de outros estudos que apresentam menor integridade dentro de redes (e maior comunicação entre redes diferentes), desestabilizando um modo de cognição “rígido”, relaxando padrões de funcionamento e gerando um estado cerebral “entrópico” (CARHART-HARRIS et al., 2012; CARHART-HARRIS et al., 2014; CARHART-HARRIS et al., 2016). Foi observado, porém, que em algumas áreas, certos ciclos de comunicação entre regiões possuíam um padrão de conexão funcional estável, que só ocorreu no grupo sob a influência do psicodélico. Ou seja, a hipótese dos pesquisadores é de que as comunicações no cérebro não se tornam simplesmente aleatórias e, sim, adquirem outros padrões de comunicações que possuem suas próprias características que se repetem, retendo propriedades de um sistema organizado (PETRI et al., 2014), mas ainda são necessárias pesquisas que prestem melhor atenção nestas regiões, especificamente as que realizam tais comunicações, para esclarecer a significância deste padrão de conexão funcional.

Figura 18. Gráfico das análises topológicas dos dados obtidos através de fMRI do estudo de Petri et al (2014).

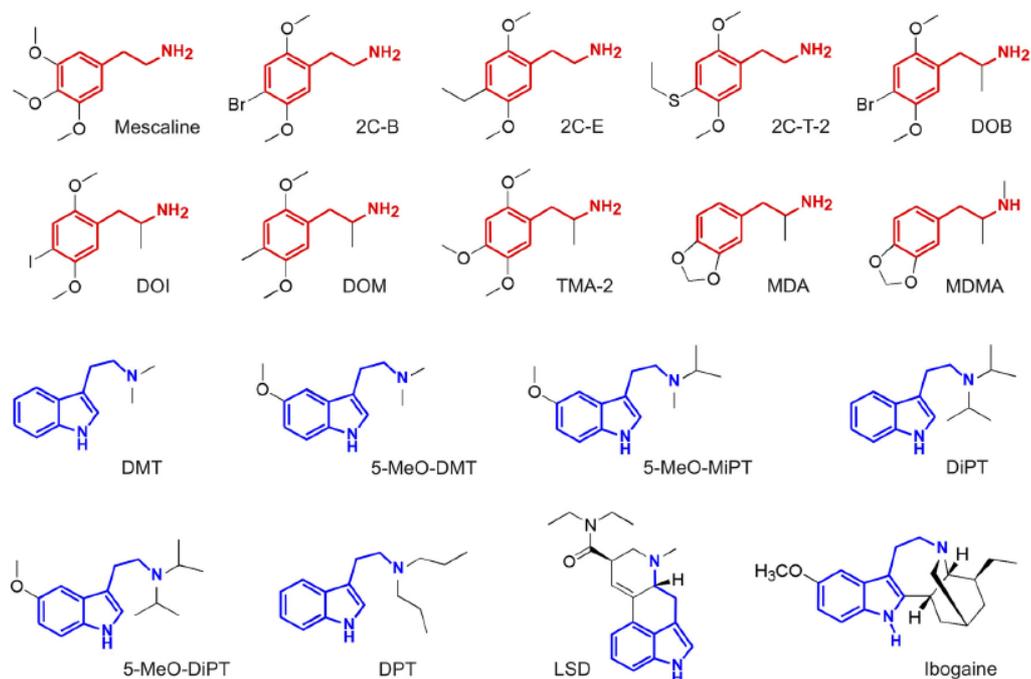


As cores representam comunidades neuronais. (a): conectividade funcional do grupo placebo. (b) conectividade funcional do grupo psilocibina. Fonte: Petri et al. (2014).

Além da seletividade funcional dos agonistas dos receptores serotoninérgicos, é importante considerar que a diversidade de experiências pode ser causada pela ligação diversa que estas substâncias podem fazer com receptores de outros neurotransmissores, como, por exemplo, com receptores de dopamina (D1, D2) ou histamínicos e, também podem servir de substrato em transportadores monoaminérgicos. Reconhecendo o aspecto multifatorial do mecanismo de ação dos psicodélicos, Zamberlan et al. (2018) realizaram um estudo que analisou de maneira inovadora a relação entre os efeitos subjetivos e características químicas e farmacológicas destes compostos. Tentando entender a diversidade de ligação dos psicodélicos e a sua relação com o surgimento dos efeitos subjetivos que eles causam, os pesquisadores cruzaram três informações: estrutura molecular, a digital de afinidade (*affinity fingerprint*) e relatos de usuários do site Erowid.org, organização sem fins lucrativos, que se propõe a prover informações confiáveis sobre plantas e químicos psicoativos, que possui um banco de dados (*Erowid Experience Vault*, EROWID; EROWID; THYSSEN, 2017), com mais de 20.000 relatos de experiências com psicoativos registrados. O critério para seleção das substâncias foram dois: informação robusta sobre a afinidade de ligação e experiências suficientes no banco do Erowid. É interessante comentar que vários destes psicodélicos escolhidos foram descobertos por Shulgin & Shulgin, que documentaram em seus dois livros as suas próprias experiências psicodélicas e avaliação dos efeitos subjetivos. Uma destas substâncias é a molécula DIPT, que possui a curiosa propriedade de causar exclusivamente alucinações auditivas (SHULGIN; SHULGIN 1991; SHULGIN; SHULGIN, 1997).

A pesquisa utilizou dados de diversos estudos para a afinidade a receptores (entre estes, RICKLI et al., 2015; RICKLI et al., 2016; RAY, 2010; NICHOLS et al., 2002) separados por grupos, as feniletilaminas (apresentadas em vermelho na Fig. 19) e as triptaminas (em azul, Fig. 19). A estrutura molecular 2D foi computada e comparada utilizando a ferramenta Chem Mine Tools (BACKMAN; CAO; GIRKE, 2011) e o Coeficiente de Tanimoto, ferramenta padrão para quantificar similaridade entre moléculas 2D (para mais informações checar CHEN; REYNOLDS, 2002).

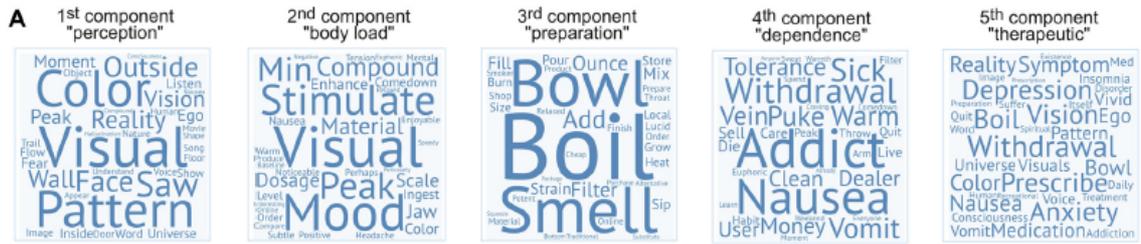
Figura 19. Estrutura molecular dos compostos retirados de Ray (2010).



Grupos funcionais das triptaminas e feniletiaminas e azul e vermelho respectivamente. Fonte: Zamberlan et al. (2018).

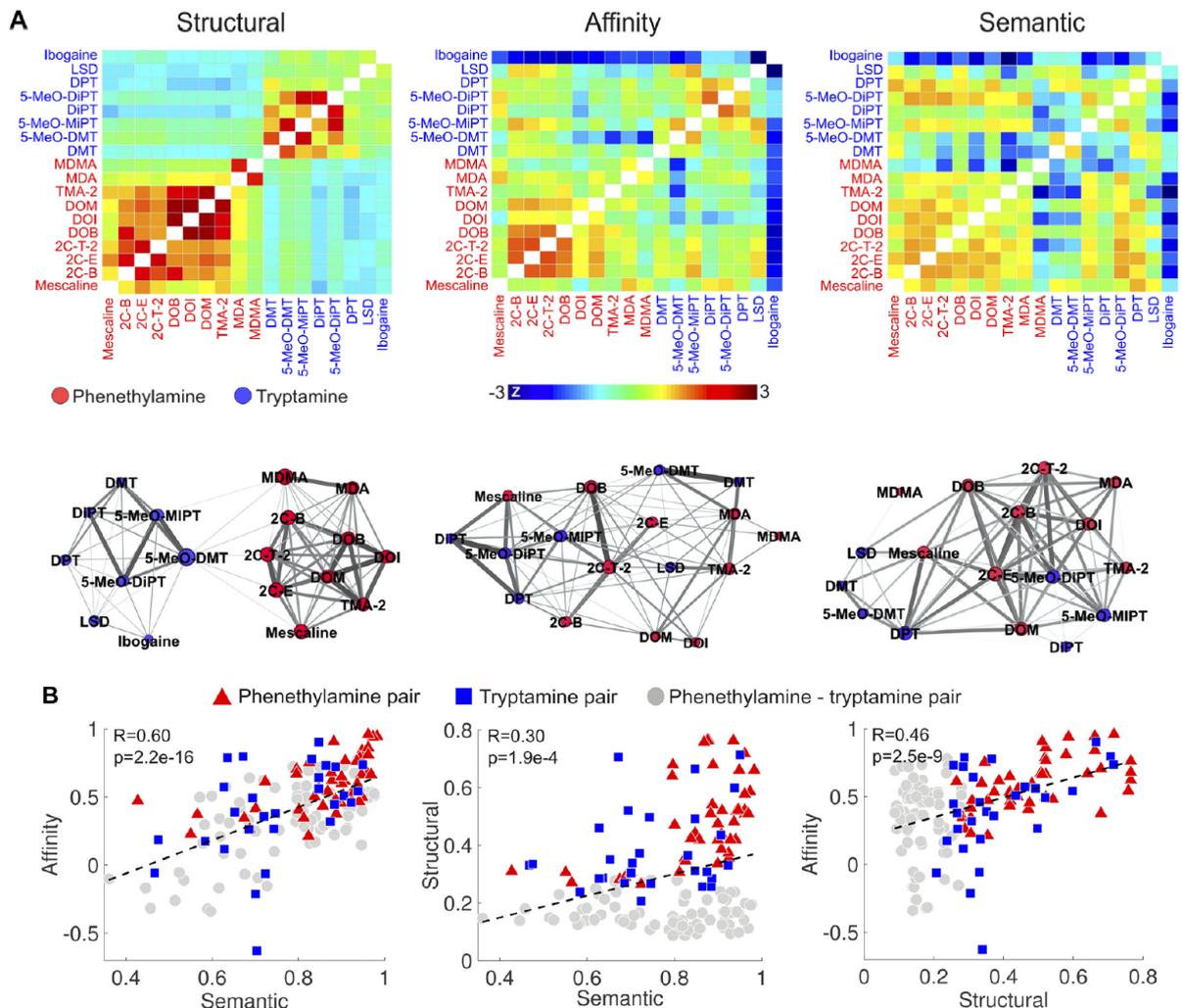
Os efeitos subjetivos foram implementados no estudo através do Vault de Experiências do “Erowid Center”, e pré processados através do *Natural Language Toolkit*, conjunto de programas construídos na linguagem Python 3.4.6 (BIRD, 2006). Para quantificar a similaridade semântica entre os relatos os pesquisadores utilizaram LSA, uma técnica de processamento de línguas naturais. Além disso, foi aplicada uma “análise de principais componentes” (PCA: *Principal Component Analysis*) para transformar os documentos dos relatos (palavra por palavra) em arquivos que possuíam os aspectos que os cientistas consideraram importantes sobre a experiências subjetiva, para isto os autores escolheram palavras representativas destes aspectos importantes das narrativas (Fig. 20).

Figura 20. Nuvens de palavras.



Representação das nuvens de palavras de componentes do banco de dados do Erowid. Fonte: Zamberlan et al. (2018).

Figura 21. Correlação entre as similaridades dos relatos de efeitos subjetivos, perfis de afinidades de ligação e estrutura molecular.



(A) Matrizes contendo entre pares, as similaridades. (B) Similaridades entre pares de nodos (compostos) o tamanho do nodo representa a soma de similaridade que o composto possui com todos os outros compostos, maior tamanho da linha de ligação representa maior similaridade entre os compostos. Fonte: Zamberlan et al. (2018).

A primeira comparação foi a similaridade dentro das próprias categorias, gerando o gráfico da Figura 21 (A). Os compostos 2C-x e DOx apresentaram alta similaridade estrutural, assim como as triptaminas e seus análogos metilados (por exemplo, DMT – 5MeO-DMT), o que era esperado. A ibogaína e o LSD apresentaram na maioria das comparações, pouca similaridade aos outros compostos, refletindo as suas estruturas multicíclicas e complexas. Podemos observar que os compostos com maiores similaridades ficaram em seus respectivos grupos (feniletilaminas e triptaminas) porém, isso não foi tão marcado nas comparações entre afinidades e relatos de efeitos subjetivos. No gráfico de afinidades, apenas os compostos 2C-x, triptaminas e seus análogos metilados tiveram altos scores de similaridade em perfis de ligação. Também foram comparados os grupos de estrutura e afinidade com o grupo semântico (efeitos subjetivos) e confeccionado o gráfico B da Figura 21. Os gráficos mostram correlação entre as similaridades de afinidade versus similaridade dos relatos de efeitos subjetivos, entre similaridade das afinidades versus similaridade entre estrutura molecular e entre a similaridade da estrutura molecular e similaridade entre relatos de efeitos subjetivos.

O próximo passo foi relacionar os 18 compostos retirados do artigo Ray (2010) com os principais componentes escolhidos das nuvens de palavras (Fig. 20) para quantificar a “qualidade” da experiência subjetiva de cada composto, cada um tendo uma pontuação para cada componente, gerando a Figura 22.

A afinidade aos receptores 5-HT tiveram relação com o componente percepção. A maioria dos compostos mostrou correlações negativas para o componente “demanda ao corpo”, o que faz sentido pois a maioria dos compostos são psicodélicos, conhecidos por serem seguros (no aspecto físico). Foi observada uma relação interessante entre afinidade a transportadores (SERT, DAT), receptores opióides (MOR, KOR) e NDMA e efeitos terapêuticos. Afinidade a canal iônico de cálcio foi relacionado à categoria dependência.

Além do clássico agonismo ao receptor 5-HT_{2A}, também é reconhecida a importância e influência de outros receptores e sítios de ação no mecanismo de ação dos psicodélicos (NICHOLS, 2016; RAY, 2010), porém determinar estas influências e relacioná-las aos efeitos subjetivos dos psicodélicos é difícil pelo fato de que são substâncias controladas e a quantificação de efeitos subjetivos muitas vezes nos leva a resultados que não são muito confiáveis. O estudo de Zamberlan et al. (2018) através do banco de dados do Erowid traz esta abordagem tentando ultrapassar estes limites da pesquisa na área. A corrente de eventos que sucede após a ligação das moléculas de psicodélicos ao receptor, estabilização das GPCRs e a sinalização celular que desencadeiam a ocorrência de efeitos subjetivos e a experiência psicodélica é muito complexo e depende de muitos fatores. O que fica evidente é que apenas a seletividade funcional nos receptores serotoninérgicos não é suficiente para explicar o mecanismo de ação de psicodélicos, a similaridade nos relatos de efeitos subjetivos teve correlações positivas com substâncias que possuem diversidades de “digitais de afinidade” que englobam vários outros sítios de ação além dos receptores 5-HT. Se os receptores 5-HT fossem os únicos que desencadeiam e contribuem para experiência subjetiva provocada pelos compostos psicoativos não seria observável tal diferença. Lembrando que vários dos outros sítios de ação presentes no estudo também são GPCRs, com suas próprias características, com conformações únicas ao interagir com diferentes agonistas, influenciando de maneiras diferentes os efeitos subjetivos via seletividade funcional. Esta interação dinâmica em vários níveis, desde mecanismos moleculares até os circuitos neuronais que desencadeiam as alucinações, indica a necessidade de projetos que analisem o cérebro em grande escala e façam a ponte entre os aspectos moleculares e o surgimento de alterações na consciência tão intensas e particulares dos psicodélicos. E revisões, como a presente, que abordem estas relações são passos importantes nesta direção.

4. ARTIGO CIENTÍFICO:

O artigo “Mecanismos de ação dos psicodélicos e neuroimagem: revisão narrativa”, foi formatado conforme normas para publicação no periódico *Trends in psychiatry and psychotherapy*.

Mecanismos de ação dos psicodélicos e neuroimagem: revisão narrativa

Pedro Quartiero Marmontel^a e Denise M. Zancan^b

Curso de Biomedicina^a e Departamento de Fisiologia^b. Instituto de Ciências Básicas da Saúde^{ab}. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmiento Leite, n° 500, Porto Alegre, RS, 90050-170

Autor correspondente: Pedro Quartiero Marmontel (CEP: xxxxx-xxx), pedromarmontel@gmail.com, +55 51 981518993.

Este estudo não recebeu suporte financeiro e não envolveu nenhum conflito de interesse com nenhum dos dois autores.

Word count: 2.066

Dia de última revisão bibliográfica: 01/12/2020

RESUMO

Psicodélicos são substâncias psicoativas capazes de alterar drasticamente a percepção e o modo como enxergamos o mundo. Cada vez mais, pesquisas nesta área observam o potencial de tais substâncias em servir de modelo para o estudo das bases neurobiológicas da consciência, vias moleculares de sinalização, psicoterapia e confecção de novos fármacos para produção de saúde mental. Neste trabalho serão abordados os psicodélicos serotoninérgicos clássicos, as lisergamidas (LSD), as triptaminas (DMT e psilocibina) e fenietilaminas (mescalina, DOB) que principalmente através do agonismo ao receptor 5-HT_{2A} causa a ativação de vias de sinalização e proteínas efetoras levam ao surgimento de efeitos subjetivos. Estudos em neuroimagem, principalmente através de ressonância magnética, são utilizados para mapear a atividade cortical e conectividade entre diferentes regiões, sendo instrumentais na busca pela elucidação dos mecanismos de ação dos psicodélicos. A Rede de Modo Padrão é conhecida por estar envolvida em processos de autorreferencia e um aumento de atividade em processos de mentação interna, recentes estudos têm encontrado relação destes circuitos com a experiência psicodélica. Através da revisão dos artigos relevantes sobre essas questões dos psicodélicos, este trabalho pretende ressaltar as questões ainda não respondidas pelos estudos realizados e servir como orientação e conhecimento básico para os interessados em futuras pesquisas que visem análises em grande escala sobre a ação dos psicodélicos no cérebro ou sobre os mecanismos de ação, processos moleculares e vias de sinalização, que possam, enfim, contribuir com a compreensão dos efeitos subjetivos destas substâncias e para as bases neurobiológicas da consciência

Palavras-chave: Consciência. Psicodélicos. Rede de modo padrão.

ABSTRACT

Psychedelics are psychoactive substances capable of drastically altering our perception and the way that we see the world. Research in this area are increasingly proving to be a model to the study of neurobiological foundations of conscience, molecular signalization, psychotherapy and design of new drugs for mental disorders. This review will discuss the classical serotonergic psychedelics, the lysergamides (LSD), tryptamines (DMT and psilocybin) and feniletilamines (mescaline, DOB) that mainly through agonism of the metabotropic 5-HT_{2A} receptor provokes the activation of signaling pathways and effector proteins that lead to the emergence of subjective effects. The hypothesis of mechanisms of action involved in this process will be discussed. Mainly through magnetic resonance, neuroimaging studies are utilized to map the cortical activity and connectivity between different regions, being critical in the search of elucidating the mechanisms of action of the psychedelics. The default mode network is known for being involved in auto reference and internal mentation processes, recent studies have found links between this neural circuits and the psychedelic experience. By reviewing the relevant academic research in this area, this article aims to highlight the questions not yet answered by the papers and intends to be a support for future research using large scale analysis to study the full effects of psychedelics or specific mechanisms of action, molecular processes and signaling pathways, which can ultimately contribute to the understanding the subjective effects of these substances and to the neurobiological bases of consciousness.

Keywords: Consciousness. Psychedelics. Default Mode Network.

Introdução

Drogas psicodélicas são utilizados pelos seres humanos há milênios.¹ Relatos de experiências com estas substâncias fazem parte da história da humanidade: o uso de ayahuasca pelas comunidades indígenas da Amazônia,² a síntese da dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e a descrição de seus efeitos por Hofmann³ e a publicação de *PIHKAL* e *TIHKAL* por Alexander e Ann Shulgin.^{4,5}

Devido a sua potente propriedade de modificar o comportamento humano, cientistas de diversas áreas se interessaram em estudar as propriedades de drogas psicoativas. O isolamento da mescalina a partir do cacto peiote, por Arthur Heffter em 1897, abriu portas para o estudo de tais substâncias. Após o começo do estudo do LSD por Hofmann,⁶ houve a partir de 1950, uma grande produção de cientistas de diferentes áreas do conhecimento, principalmente da saúde e ciências cognitivas sobre os psicodélicos, porém devido ao seu atrelamento a contracultura, as drogas foram colocadas na lista de substâncias controladas do tipo mais restritivo, criminalizando a posse e o uso de psicodélicos. A adição do LSD, a mescalina e a psilocibina na lista de drogas “*schedule I*” (alto risco para o abuso) pelos Estados Unidos da América em 1970, junto com o surgimento de legislações proibicionistas em outros países, causou uma pressão política, cultural e social que atrasou por muitos anos a produção de conhecimento sobre drogas psicodélicas.⁷

Com a observação de que a molécula de LSD e a serotonina (5-HT), na época conhecida apenas pela sua função vasoconstritora,⁸ possuem estruturas semelhantes.⁹ Pesquisas posteriores revelaram a presença da 5-HT no cérebro de mamíferos,¹⁰ iniciando o estudo da serotonina como uma molécula moduladora do sistema nervoso. A serotonina é um neurotransmissor que interage com uma gama de proteínas no sistema nervoso central e periférico, existem sete famílias de receptores serotoninérgicos, que desencadeiam diversos processos envolvendo diferentes vias de sinalização.^{11,12}

Ainda que o termo psicodélico não agrada boa parte da comunidade científica,⁹ ele é usado há seis décadas, foi proposto por Humphry Osmond.¹³ Os psicodélicos ou alucinógenos serotoninérgicos clássicos se enquadram em uma das categorias: triptaminas, incluindo variações desta indolamina, e o grupo que inclui variações da estrutura da feniletilamina.

As lisergamidas (LSD), triptaminas (psilocibina e DMT) e feniletilaminas (mescalina, DOB) são exemplos de substâncias psicoativas consideradas psicodélicos serotoninérgicos clássicos, pois são agonistas do receptor 5-HT₂ (variando entre os subtipos, A, B e C), receptor metabotrópico acoplado a proteína Goq. Este receptor acoplado à proteína G (GPCR: *G-protein-coupled receptor*) ativa principalmente a via de sinalização da fosfolipase C β que

estimulando a hidrólise de fosfatidilinositol (PI) leva a produção e ativação de proteína quinase C (pKc).^{14,15} Por algum tempo se acreditou que a experiência psicodélica era causada desta forma, porém surgiram algumas complicações nesta teoria. O LSD, possui alta afinidade ao receptor 5-HT_{2A}, porém é um fraco agonista desta via, indicando que ligação a vários receptores deste tipo por uma molécula não necessariamente leva a ativação desta via de sinalização em específico.¹⁶ O receptor 5-HT₂, pode ativar outras vias metabólicas dependendo do subtipo de proteína G acoplados a ele, e algumas desta vias, como por exemplo a via da G α 13 não dependente de fosfolipase D, tem atividades difíceis de serem mensuradas experimentalmente.^{17,18} Além disso, a clorpromazina, antagonista do receptor 5-HT_{2A} que bloqueia a via G α q, não tem a capacidade de bloquear a atividade psicodélica do LSD.¹⁹

O cérebro sob o efeito de psicodélicos entra em um estado consciente “primário”, perfil de conectividade que “precede o desenvolvimento do ser humano moderno e adulto”.²⁰ Este estado depende da rede do modo padrão ou rede cerebral padrão (DMN: *default mode network*), rede neural envolvida em processos de autorreferência.²¹ A transição para este diferente estado consciente aconteceria quando a DMN se desconecta dos lobos temporais, migrando para um estado de maior entropia cerebral. Além disso, testes clínicos que exploram o uso de psicodélicos no tratamento para depressão, ansiedade e adicção mostram cada vez mais resultados positivos,^{22,23,24,25} mostrando que tais substâncias também possuem potencial na pesquisa de confecção de novos fármacos para produção de saúde mental.

O melhor entendimento do mecanismo de ação, e circuitaria envolvida na produção do estado subjetivo da experiência psicodélica nos ajudará a pavimentar um novo entendimento de estados conscientes e novas possibilidades terapêuticas para o tratamento de sofrimento psíquico.

Rede de Modo Padrão

A *Default Mode Network* (DMN) é uma rede heterogênea de larga escala, anatomicamente compreendida pelo lobo parietal inferior (IPL), giro para-hipocampal, córtex cingulado posterior (PCC), precuneus, lobo temporal e córtex pré-frontal medial (mPFC).²⁶ É extremamente interativa, nenhuma região é dissociada das demais possuindo dois pontos de conexão principais (*hubs*): o mPFC e o PCC, áreas que possuem alta conectividade com as demais regiões da DMN.²⁷

Estudos Analisados:

Vollenweider et al.²⁸ traz o primeiro de dois estudos importantes para a iluminação de um dos principais alvos dos psicodélicos clássicos. No primeiro estudo o grupo realiza um experimento (teste clínico controlado, com grupo controle placebo) onde foi dado a indivíduos psilocibina, em grupos que tinham sido pré tratados com cetanserina, haloperidol (antagonista do receptor D₂), ou risperidona (antagonista dos receptores D₂/5-HT_{2A}). Os efeitos subjetivos foram medidos através do questionário psicométrico *The Altered State Consciousness Rating Scale* (OPZ-AOV). A atividade psicodélica da psilocibina foi inibida pelo grupo que tinha sido pré-tratado com o antagonista 5-HT_{2A} *ketanserin* e pelo antipsicótico risperidona, confirmando a necessidade de agonismo do receptor 5-HT_{2A} para a propriedade psicodélica da psilocibina. Recentemente Preller et al.²⁹ confirma com uma metodologia muito similar, as observações da pesquisa anterior, onde o pré-tratamento com cetanserina inibe completamente efeitos subjetivos do LSD em indivíduos saudáveis. Um ponto interessante comentado pelos autores, é que pelo fato do LSD ser uma molécula promíscua, que se liga a uma gama de receptores, incluindo os dopaminérgicos D1, D2 e D3,³⁰ o resultado esperado não era uma inibição total dos efeitos subjetivos ao utilizar antagonista de receptores serotoninérgicos, entretanto os resultados indicam que os efeitos subjetivos causados pelo LSD parecem ser profundamente (ou quase exclusivamente) dependentes dos receptores 5-HT, principalmente o 5-HT_{2A}

A via de sinalização mais estudada e atrelada ao 5-HT_{2A}R é a da hidrólise de PI (PLC-IP) através de sua associação a G α_q estimula a fosfolipase C (PLC) proteína que realiza a hidrólise do lipídio de membrana PI gerando fosfatos de inositol (IP) e diacilglicerol. O IP causa a liberação de Ca²⁺ no citoplasma, de compartimentos intracelulares e o diacilglicerol permanece na membrana, ativando a pKc.^{9,31} Também já foi caracterizada a ativação da via da fosfolipase A₂ (PLA₂), enzima que age em fosfolípidos de membrana, ocasionando a liberação de ácido araquidônico (AA).³¹

Alguns estudos da seletividade funcional envolvendo as duas principais vias de sinalização do 5-HT_{2A}, PLC-IP e PLA₂-AA foram realizados. Berg et al.³² utiliza ensaios com células de ovário de hamster chinês (CHO) expressando os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} para quantificar IP, AA e Ca²⁺ e mediu a ativação de cada via quando diferentes ligantes interagem com os receptores. A eficácia dos compostos foi relativa, dependendo da via observada. O DOI, por exemplo, se comportou como um agonista pleno no 5-HT_{2C} (o seu máximo efeito foi o mesmo da serotonina) na via de liberação de AA e um agonista parcial na via PLC-IP. O composto também ativou em maior quantidade a via PLA₂-AA no 5-HT_{2A}. O LSD também

ativou em maior quantidade a produção de AA nos dois receptores. As substâncias TFMPP e *quipazine*, agonistas serotoninérgicos, possuíram maior atividade na via PLC-IP. Outros estudos encontraram diferenças notáveis na preferência do psicodélico de ativação: a psilocina (metabólito ativo da psilocibina, resultante de sua desfosforilação), em um estudo com células expressando o receptor 5-HT_{2A}, apresentou uma capacidade 30 vezes maior de ativação da via PLA₂-AA do que da PLC-IP.³³

Seguindo anterior pesquisa que demonstrou co-localização entre β -arrestina 1 e 2 e o receptor 5-HT_{2A} no cortex pré-frontal de ratos,³⁴ Schmid et al.³⁵ realizou alguns estudos investigando se as β -arrestinas possuem um papel importante na modulação da transdução de sinal do receptor 5-HT_{2A} quando ele interage com uma série de ligantes, *in vivo*. No primeiro estudo o precursor de serotonina, L-5 hidroxitriptofano, produziu *head-twitch response* (HTR: resposta comportamental, causadas por psicodélicos em ratos) *wild type* (WT), enquanto a resposta em ratos knockout (KO) para β -arrestina foi menor. Em contraste, a molécula DOI, produziu HTR de mesma magnitude nos dois tipos de ratos, indicando que a via que produz a resposta comportamental em ratos através do 5-HT_{2A} depende da β -arrestina quando o ligante é a 5-HT enquanto a resposta provocada por DOI independe de β -arrestina. O antagonista específico 5-HT_{2A}, M100907, bloqueou a resposta comportamental dos dois tipos de ratos, após a administração dos dois ligantes citados. Outro resultado interessante deste estudo foi que através da marcação com imunofluorescência, culturas de neurônios WT possuíram maior número de 5-HT_{2A}Rs em vesículas intracelulares, enquanto os KO tiveram uma quantidade maior na superfície celular, apontando que a β -arrestina participa e influencia o tráfego destes receptores em neurônios corticais. Seguindo a ideia, os pesquisadores realizaram testes com fibroblastos de embriões de camundongos (MEF: *Mouse Embryonic Fibroblasts*) de ratos WT, KO para β -arrestina 1 e KO para β -arrestina 2, com receptores 5-HT_{2A} marcados com proteína florescente (YFP). Ao ser estimulada pela 5-HT, as células WT internalizaram a maior parte de seus receptores, porém células KO os retinha na superfície celular. Entretanto, ao serem estimuladas pelo psicodélico DOI, todos os tipos celulares resultaram na internalização, cristalizando a não dependência de β -arrestina no estímulo de internalização dos receptores por DOI, e também indicando seletividade funcional envolvida no mecanismo de ação de psicodélicos em ratos: a substância psicodélica promove diferentes vias e fenômenos celulares ao interagir com o receptor 5-HT_{2A}.

Carhart-Harris et al.²⁰ utilizaram fMRI e MEG (magnetoencefalografia) em estado de descanso, em indivíduos (n=25) após administração intravenosa de LSD (75 μ L), ou placebo. Foram feitas análises de BOLD (*blood oxygen level dependent*) e ASL: *arterial spin labeling*,

essa técnica mede o movimento de moléculas de água em vasos arteriais do cérebro, através de radiofrequência que interagem com os prótons da molécula, criando uma diferença de magnetização entre o sangue e as moléculas de água no cérebro, permitindo que o equipamento de MRI consiga gerar imagens criando um “mapa de perfusão”.³⁶ Foi observado um aumento de CBF (*cerebral blood flow*, dado quantificado através do ASL) no córtex visual, condizendo com respostas de imagens complexas no ASC, e maior conectividade da V1 (visual primária, lobo occipital área de Brodmann 17) com diversas áreas cerebrais, correlacionando com pontuações de efeitos alucinógenos no VAS (*visual analogue scale*: método que utiliza escalas, utilizado para quantificar os efeitos subjetivos). Assim como no estudo de Smigielski et al.,³⁷ foi observada menor conectividade entre o mPFC e PCC, porém este dado não possuiu correlação estatística com nenhum dos resultados do questionário que mediu os efeitos subjetivos.²⁰ Aditivamente, a conectividade entre o parahipocampo e o córtex retrosplenial diminuiu, ocorreu uma dessincronização destas duas regiões, havendo correlação com os scores de dissolução do ego, assim como no estudo de Kometer et al.,³⁸ provavelmente este efeito dos psicodélicos de desestabilizar algumas relações entre redes específicas que normalmente funcionam juntas tem um papel importante em seu mecanismo. Os autores salientam que a integridade da DMN e este funcionamento conjunto através da sincronização de oscilações de ondas entre estas áreas da rede devem ser importante para manter o que entendemos como o “eu”.

Adicionalmente, uma análise de interação entre as todas as redes (DMN, redes visuais e auditórias, rede de saliência etc) mostra uma menor segregação entre a maioria delas, com maior comunicação das redes entre si, de acordo com anterior pesquisa do mesmo grupo que defende um estado cerebral “entrópico” na influência de psicodélicos.³⁹

Conclusão:

Os psicodélicos, com o seu impacto único na percepção e circuitos neurais, têm a capacidade de avançar o campo da neurociência teórica, e com o surgimento de novas hipóteses sobre as bases neurológicas da consciência, também se chega mais próximo a um melhor entendimento dos mecanismos de ação deste grupo de moléculas. Esta revisão torna clara a necessidade de pesquisas que explorem o cérebro em grande escala, e de maneira multidisciplinar consiga estudar fenômenos complexos como sincronização de oscilações de ondas, conectividade funcional e os processos celulares desencadeados pelo uso de psicodélicos. Com isto será possível mapear estes processos que desencadeiam as mudanças no funcionamento cortical e elucidar o mecanismo e ação destas substâncias para que elas

possam ser utilizadas na confecção de novos fármacos e psicoterapias para o sofrimento psíquico, como ansiedade, depressão e adicção visto que recentemente pesquisas tem tipo resultados muito positivos no tratamento destes acometimentos.

Referências:

- 1 - Shultes R, Hofmann A, Ratsch C. Plants of the gods: their sacred, healing and hallucinogenic powers. Rochester, VT: Inner traditions, 2001.
- 2 - Trujillo E, Frausin Bustamante G, Correa M, Trujillo W. El uso de la Ayahuasca en la amazonia. *Ingenierías y Amazonía*. 2010;3(2):151-63.
- 3 - Hofmann A. How LSD originated. *J Psychedelic Drugs*, 1979a;11:53–60.
- 4 - Shulgin A, Shulgin A, Pihkal A. chemical love story. Berkeley, CA: Transform Press, 1991.
- 5 - Shulgin A, Shulgin A, Tihkal. The continuation. Berkeley, CA: Transform Press, 1997.
- 6 - Hofmann A. LSD, My Problem Child. Los Angeles, CA: Tarcher, 1979b.
- 7 - Nutt D, King L, Nichols D. Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature Reviews Neuroscience* 2013;14, 577–585.
- 8 - Rapport MM. Serum vasoconstrictor (serotonin). The presence of creatinine in the complex: a proposed structure of the vasoconstrictor principle. *J Biol Chem*, 1949;180: 961–969.
- 9 - Nichols D. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016;68:264–355.
- 10 - Twarog BM, PAGE IH. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am J Physiol* 1953;175:157–161.
- 11 - Azmitia EC. Modern views on an ancient chemical: Serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Research Bulletin* 2001;56(5):413-24.
- 12 - Siegel DJ. An Interpersonal Neurobiology Approach to Psychotherapy. *Psychiatric Annals*, 2006;36(4).
- 13 - Osmond H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1957;66(3), 418–434.
- 14 - Sanders-Bush E, Burriss KD, Knoth K. Lysergic acid diethylamide and 2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine are partial agonists at serotonin receptors linked to phosphoinositide hydrolysis. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:924–928.
- 15 - Jope SR, Song L, Powers R. [3H]PtdIns hydrolysis in postmortem human brain membranes is mediated by the G-proteins Gq/11 and phospholipase C- β . *Biochem. J*. 1994;304, 655-659, 1994.
- 16 - Canal CE. Serotonergic Psychedelics: Experimental Approaches for Assessing Mechanisms of Action. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2018;252:227-260.

- 17 - Barclay Z, Dickson L, Robertson DN, Johnson MS, Holland PJ, Rosie R, Sun L, Fleetwood-Walker S, Lutz Em, Mitchell R. 5-HT_{2A} receptor signalling through phospholipase D1 associated with its C-terminal tail. *Biochem J* 2011;436:651–660.
- 18 - McGrew L, Chang MSS, Sanders-Bush E. Phospholipase D Activation by Endogenous 5-Hydroxytryptamine 2C Receptors Is Mediated by G α 13 and Pertussis Toxin-Insensitive G β γ Subunits. *Mol Pharmacol* 2002;62:1339–1343.
- 19 - Clark LD, Bliss EL. Psychopharmacological studies of lysergic acid diethylamide (LSD-25) intoxication; effects of premedication with BOL-128 (2-bromo-d-lysergic acid diethylamide), mescaline, atropine, amobarbital, and chlorpromazine. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1957;78:653–655.
- 20 - Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy SD, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K *et al.* Neural Correlates of the LSD Experience Revealed by Multimodal Neuroimaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016;113(17), 4853–4858.
- 21 - Qin P, Northoff G. How is our self related to mid line regions and the default-mode network? *Neuroimage* 2011;57, 1221–1233.
- 22 - Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL *et al.* Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*, 2011;68(1), 71–78.
- 23 - Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot Study of the 5-HT_{2A} Agonist Psilocybin in the Treatment of Tobacco Addiction. *Journal of Psychopharmacology*, 2014;28(11), 983–992.
- 24 - Gasser P, Holstein DH, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T *et al.* Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 2014;202(7), 513–520.
- 25 - Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 2020.
- 26 - Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The Brain's Default Network Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008;1124(1), 1–38.
- 27 - Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner, RL. Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron*, 2010;65(4), 550–562.

- 28 - Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Bähler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*, 1998;9(17), 3897–3902.
- 29 - Preller KH, Herdener M, Pokorny T, Planzer A, Kraehenmann R, Stämpfli P *et al.* The fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on serotonin 2A receptor activation. *Current Biology*. 2017;27(3):451-7.
- 30 - Ray TS. Psychedelics and the Human Receptorome. *PLOS ONE*, 2010;5(2).
- 31 - Urban JD, Clarke WP, Zastrow M von, Nichols DE, Kobilka B, Weinstein, H *et al.* Functional Selectivity and Classical Concepts of Quantitative Pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007;320(1), 1–13.
- 32 - Berg KA, Maayani S, Goldfarb J, Scaramellini C, Leff P, Clarke WP. Effector pathway-dependent relative efficacy at serotonin type 2A and 2C receptors: evidence for agonist-directed trafficking of receptor stimulus. *Molecular pharmacology*. 1998;54(1):94-104.
- 33 - Kurrasch-Orbaugh DM, Watts VJ, Barker EL, Nichols DE. Serotonin 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor-Coupled Phospholipase C and Phospholipase A₂ Signaling Pathways Have Different Receptor Reserves. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003;304(1), 229–237.
- 34 - Gelber EI, Kroeze WK, Willins DL, Gray JA, Sinar CA, Hyde EG *et al.* Structure and Function of the Third Intracellular Loop of the 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor: The Third Intracellular Loop Is α -Helical and Binds Purified Arrestins. *Journal of Neurochemistry*, 2008;72(5), 2206–2214.
- 35 - Schmid CL, Raehal KM, Bohn LM. Agonist-Directed Signaling of the Serotonin 2A Receptor Depends on -Arrestin-2 Interactions in Vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008;105(3), 1079–1084.
- 36 - Detre JA, Rao H, Wang DJJ, Chen YF, Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2012[acesso em 01 de dezembro, 2020];35(5), 1026–1037. Disponível em: <<https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/11995>>.
- 37 - Smigielski L, Scheidegger M, Kometer M, Vollenweider FX. Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *NeuroImage*, 2019;196, 207–215.
- 38 - Kometer M, Pokorny T, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin-induced spiritual experiences and insightfulness are associated with synchronization of neuronal oscillations. *Psychopharmacology*. 2015;232(19):3663-76.

39 - Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E *et al.* The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neuroscience* 2014;8:20.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS:

Os psicodélicos, com o seu impacto único na percepção e circuitos neurais, têm a capacidade de avançar o campo da neurociência teórica, e com o surgimento de novas hipóteses sobre as bases neurológicas da consciência, também é possível produzir um melhor entendimento dos mecanismos de ação deste grupo de moléculas. Nesta revisão são destacados alguns pontos interessantes:

- A DMN e suas regiões possuem ligações com processos cognitivos que são modificados na experiência psicodélica, a sua perda de integridade e aumento da comunicação com outras redes estão envolvidos nos processos de “morte do ego”, autorreferência e estados conscientes.
- A diversidade de psicodélicos e suas ações nos diferentes circuitos neurais dependem de uma plethora de vias de sinalização e respostas moleculares, tornando necessária a elaboração de novas tecnologias, para que se possa medir quantitativamente cada um destes processos e definir sua localização no cérebro humano. Desta forma será possível elucidar como acontece o surgimento dos efeitos subjetivos.
- Para isto, também são necessárias pesquisas que explorem o cérebro em grande escala e de maneira multidisciplinar para estudar fenômenos complexos como sincronização de oscilações de ondas, conectividade funcional e os processos celulares desencadeados pelo uso de psicodélicos. A partir de tais pesquisas será possível mapear estes processos que desencadeiam as mudanças no funcionamento cortical nas diferentes vias neuronais causadas pelos psicodélicos.

Psicodélicos também têm potencial para serem utilizados na confecção de novos fármacos e psicoterapias para tratamento de sofrimento psíquico, como ansiedade, depressão e adicção, possuindo não só um valor teórico e exploratório da mente humana, como aplicabilidade no aumento da qualidade de vida. Esta revisão é um estudo preliminar que dá suporte para pesquisas posteriores avançarem o conhecimento sobre como os psicodélicos alteram a atividade cerebral. Com isso, torna-se possível a elucidação de mecanismos de ação dos psicodélicos e, conseqüentemente, o avanço no estudo das bases neurológicas da consciência e confecção de novos métodos para produção de saúde mental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADOVASIO, J. M.; FRY, G. F. **Prehistoric psychotropic drug use in northeastern Mexico and Trans-Pecos Texas.** *Economic Botany*, 30(1), 94–96, 1976.

ALLEN, P. *et al.* **The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(1), 175–191, 2008.

AMODIO, D. M.; FRITH, C. D. **Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition.** *Nature Reviews Neuroscience*, 7(4), 268–277, 2006.

ANDÉN, N. -E. *et al.* **Evidence for a central 5-hydroxytryptamine receptor stimulation by lysergic acid diethylamide.** *British Journal of Pharmacology*, 34(1), 1–7, 1968.

ANDREWS-HANNA, J. R. *et al.* **Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network.** *Neuron*, 65(4), 550–562, 2010.

ANDREWS-HANNA, J. R. **The brain's default network and its adaptive role in internal mentation.** *The Neuroscientist*, 18(3), 251–270, 2012.

APPEL, J. B.; CALLAHAN, P. M. **Involvement of 5-HT receptor subtypes in the discriminative stimulus properties of mescaline.** *European Journal of Pharmacology*, 159(1), 41–46, 1989;

AZMITIA, E. C. **Modern views on an ancient chemical: Serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis.** *Brain Research Bulletin* 56(5):413-24, 2001.

BACKMAN, T. W. H.; CAO, Y.; GIRKE, T. **ChemMine tools: an online service for analyzing and clustering small molecules.** *Nucleic Acids Research*, 39, 486–491, 2011.

BAKER, L. E. **Hallucinogens in Drug Discrimination.** *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 36, 201–219, 2017.

BAR, M. **Visual objects in context.** *Nature Reviews Neuroscience*, 5(8), 617–629, 2004.

BARCLAY, Z. *et al.* **5-HT_{2A} receptor signalling through phospholipase D1 associated with its C-terminal tail.** *Biochem J* 436:651–660, 2011.

BARLIC, J. *et al.* **Regulation of tyrosine kinase activation and granule release through β -arrestin by CXCR1.** *Nature Immunology*, 1(3), 227–233, 2000.

BASSETT, D. S.; BULLMORE, E. **Small-World Brain Networks.** *The Neuroscientist*, 12(6), 512–523, 2006.

BEGGS, J. M.; PLENZ, D. **Neuronal Avalanches in Neocortical Circuits.** *The Journal of Neuroscience*, 23(35), 11167–11177, 2003.

BEN. **Myself Then Love Then God: An Experience with Mushrooms - P. tampanensis "**. Erowid.org., exp99092,_2016. Disponível em <<https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=99092>> Acesso em: 01 dez. 2020.

BERG, K. A. *et al.* **Effector pathway-dependent relative efficacy at serotonin type 2A and 2C receptors: evidence for agonist-directed trafficking of receptor stimulus.** *Molecular pharmacology*. 54(1):94-104, 1998.

BERNARD, M. K.; ULRICH, K. **Recurrent cortical blindness after LSD-intake.** *Fortschr Neurol Psychiatr* 77:102–104, 2009.

BIRD, S. **NLTK: The Natural Language Toolkit.** In *Proceedings of the ACL-02 Workshop on Effective Tools and Methodologies for Teaching Natural Language Processing and Computational Linguistics* (pp. 69–72), 2006.

BRUHM, J. G. *et al.* **Mescaline use for 5700 years.** *The Lancet*, 359(9320), 1866, 2002.

BUCKNER, R. L. *et al.* **Cortical Hubs Revealed by Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer's Disease.** *The Journal of Neuroscience*, 29(6), 1860–1873, 2009.

BUCKNER, R. L.; ANDREWS-HANNA, J. R.; SCHACTER, D. L. **The Brain's Default Network Anatomy, Function, and Relevance to Disease.** *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1–38. 2008.

CANAL, C. E. **Serotonergic Psychedelics: Experimental Approaches for Assessing Mechanisms of Action.** *Handbook of Experimental Pharmacology*, 252:227-260, 2018.

CANTON, H., VERRIÈLE, L.; MILLAN, M. J. **Competitive antagonism of serotonin (5-HT)_{2C} and 5-HT_{2A} receptor-mediated phosphoinositide (PI) turnover by clozapine in the rat: A comparison to other antipsychotics.** *Neuroscience Letters*, 181, 65–68, 1994.

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* **Neural Correlates of the LSD Experience Revealed by Multimodal Neuroimaging.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(17), 4853–4858, 2016.

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* **Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 2138–2143, 2012.

CARHART-HARRIS, R. L. *et al.* **The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs.** *Frontiers in Human Neuroscience* 8:20, 2014.

CARHART-HARRIS, R.; NUTT, D. **Serotonin and brain function: a tale of two receptors.** *Journal of Psychopharmacology*, 31(9), 1091–1120, 2017.

CARHART-HARRIS, R.; NUTT, D. **Was it a vision or a waking dream?** *Frontiers in Psychology*, 5, 255–255, 2014.

CASSELS, B. K.; SÁEZ-BRIONES, P. **Dark Classics in Chemical Neuroscience: Mescaline.** *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2448–2458, 2018.

CECCHI, G. A. *et al.* **Identifying directed links in large scale functional networks: application to brain fMRI.** *BMC Cell Biology*, 8(1), 1–10, 2007.

CHANG, S. D.; STEVEN, D.; BRUCHAS, R. **Functional Selectivity at GPCRs: New Opportunities in Psychiatric Drug Discovery.** *Neuropsychopharmacology*, 39(1), 248–249, 2014.

CHAVKIN, C. *et al.* **Salvinorin A, an active component of the hallucinogenic sage *salvia divinorum* is a highly efficacious kappa-opioid receptor agonist: structural and functional considerations.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(3), 1197–1203, 2004.

CHEN, X.; REYNOLDS, C. H. **Performance of similarity measures in 2D fragment-based similarity searching: comparison of structural descriptors and similarity coefficients.** Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 42(6), 1407–1414, 2002.

CHIALVO, D. R.; BALENZUELA, P.; FRAIMAN, D. **The Brain: What is Critical About It?** ArXiv Preprint ArXiv: 0804.0032, 1028(1), 28–45, 2008.

CHIEN *et al.* **Structure of the Human Dopamine D3 Receptor in Complex with a D2/D3 Selective Antagonist.** Science, vol. 330, no. 6007, pp. 1091–1095, 2010.

CLARK, L. D.; BLISS, E. L. **Psychopharmacological studies of lysergic acid diethylamide (LSD-25) intoxication; effects of premedication with BOL-128 (2-bromo-d-lysergic acid diethylamide), mescaline, atropine, amobarbital, and chlorpromazine.** AMA Arch Neurol Psychiatry 78:653–655, 1957.

CLEMENTE, E.; LYNCH, V. DE P. **In vitro action of mescaline. Possible mode of action.** Journal of Pharmaceutical Sciences, 57(1), 72–78, 1968

SHULMAN, G. *et al.* **Common blood flow changes across visual tasks: II.: decreases in cerebral cortex.** J. Cogn. Neurosci., 9, 648–63. 1997.

CONN, P. J.; SANDERS-BUSH, E. **Selective 5ht-2 antagonists inhibit serotonin stimulated phosphatidylinositol metabolism in cerebral cortex.** Neuropharmacology, 23(8), 993–996, 1984.

DANIELSON, N. B.; GUO, J. N.; BLUMENFELD, H. **The default mode network and altered consciousness in epilepsy.** Behavioural Neurology, 24(1), 55–65, 2011.

DARMANI, N. A. *et al.* **The head-twitch response in the least shrew (*Cryptotis parva*) is a 5-HT2– and not a 5-HT1C-mediated phenomenon.** Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 48(2), 383–396, 1994.

DAVIS, A. K. *et al.* **Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Psychiatry, 2020.

DEAN, B. V. *et al.* **2C or Not 2C: Phenethylamine Designer Drug Review.** Journal of Medical Toxicology, 9(2), 172–178, 2013.

DE ARAÚJO, D. B. *et al.* **Seeing With the Eyes Shut: Neural Basis of Enhanced Imagery Following Ayahuasca Ingestion.** Human Brain Mapping, 33(11), 2550–2560, 2012.

DEFEA, K. A. *et al.* **The proliferative and antiapoptotic effects of substance P are facilitated by formation of a β -arrestin-dependent scaffolding complex.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 97(20), 11086–11091, 2000.

DETRE, J. A. *et al.* **Applications of arterial spin labeled MRI in the brain.** *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 35(5), 1026–1037, 2012.

DREWS, J. **Drug discovery: a historical perspective.** *Science* 287, 1960–1964, 2000.
EDELSBRUNNER, H.; HARER, J. L. **Computational Topology: An Introduction.** AMS: 2009.

EGAN, C. T. *et al.* **Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptors.** *Psychopharmacology*, 136(4), 409–414, 1998.

EROWID, E.; EROWID, F.; THYSSEN, S. **Erowid experience vaults.** 2017. Disponível em <https://erowid.org/experiences/exp_front.shtml> Acesso em: 01 de dez 2020.

FOX, M. D. *et al.* **Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 103(26), 10046–10051, 2006.

FOX, M. D. *et al.* **The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102(27), 9673–9678, 2005.

GASSER, P. *et al.* **Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases.** *Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(7), 513–520, 2014.

GELBER, E. I. *et al.* **Structure and Function of the Third Intracellular Loop of the 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor: The Third Intracellular Loop Is α -Helical and Binds Purified Arrestins.** *Journal of Neurochemistry*, 72(5), 2206–2214, 2008.

GILLIHAN, S. J.; FARAH, M. J. **Is self special? A critical review of evidence from experimental psychology and cognitive neuroscience.** *Psychological Bulletin*, 131(1), 76–97, 2005.

GLENNON, R. A.; DUKAT, M. **Serotonin receptors and their ligands: a lack of selective agents.** *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 40(4), 1009–1017, 1991.

GLENNON, R. **Classic Hallucinogens**. Handbook of Experimental Pharmacology 118: 343–71, 1996.

GLENNON, R. A.; TITELER, M.; MCKENNEY, J. D. **Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents**. Life Sciences, 35(25), 2505–2511, 1984.

GLENNON, R. A.; YOUNG, R.; ROSECRANS, J. A. **Antagonism of the effects of the hallucinogen DOM and the purported 5-HT agonist quipazine by 5-HT₂ antagonists**. European Journal of Pharmacology, 91, 189–196, 1983.

GRAY, H. **Anatomy of the Human Body**. Bartleby.com. 1918.

GREICIUS, M. D. *et al.* **Resting-State Functional Connectivity Reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network**. Cerebral Cortex, 19(1), 72–78, 2009.

GRIFFITHS, R. R. *et al.* **Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later**. Journal of Psychopharmacology, 22(6), 621–632, 2008.

GRIFFITHS, R. R. *et al.* **Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial**. Journal of Psychopharmacology, 30(12), 1181–1197, 2016.

GROB, C. S. *et al.* **Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer**. Archives of General Psychiatry, 68(1), 71–78, 2011.

GROF, S. **LSD psychoteraphy**. Pomona, CA: Hunter House, 1980.

HANNON, J.; HOYER, D. **Molecular biology of 5-HT receptors**. Behavioural Brain Research, 195(1), 198–213, 2008.

HEIM, R. **Synthese und Pharmakologie potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit N-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur**. Dissertationen, Freie Universität Berlin, 2004

HEINZEL, A. *et al.* **Self-related processing in the sexual domain: A parametric event-related fMRI study reveals neural activity in ventral cortical midline structures**. Social Neuroscience, 1(1), 41–51, 2006.

HERBET, G. *et al.* **Disrupting posterior cingulate connectivity disconnects consciousness from the external environment.** *Neuropsychologia*, 56, 239–244, 2014.

HEUVEL, M. P. van den. *et al.* **Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain.** *Human Brain Mapping*, 30(10), 3127–3141, 2009.

HOFMANN, A. **How LSD originated.** *J Psychedelic Drugs* 11:53–60, 1979a.

HOFMANN, A. **LSD, My Problem Child.** Los Angeles, CA: Tarcher, 1979b.

HOROVITZ, S. G. *et al.* **Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 106(27), 11376–11381, 2009.

HUANG, X. P. *et al.* **Parallel Functional Activity Profiling Reveals Valvulopathogens Are Potent 5-Hydroxytryptamine_{2B} Receptor Agonists: Implications for Drug Safety Assessment.** *Molecular Pharmacology*, 76(4), 710–722, 2009.

IMAMURA, T. *et al.* **β -Arrestin-mediated recruitment of the Src family kinase Yes mediates endothelin-1-stimulated glucose transport.** *Journal of Biological Chemistry*, 276(47), 43663–43667, 2001.

INGVAR, D. H. **Hyperfrontal distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness: on the functional anatomy of the conscious state.** *Acta Neurol. Scand.*, 60, 12–25, 1979.

JOHNSON, M. W. *et al.* **Pilot Study of the 5-HT_{2A}R Agonist Psilocybin in the Treatment of Tobacco Addiction.** *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 983–992, 2014.

JOHNSON, S. C. *et al.* **Neural correlates of self-reflection.** *Brain*, 125(8), 1808–1814, 2002.

JONES, D. K.; HORSFIELD, M. A.; SIMMONS, A. **Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging.** *Web Science*, 42(3), 515–525, 1999.

JOPE, S. R.; SONG, L.; POWERS, R. **[³H]PtdIns hydrolysis in postmortem human brain membranes is mediated by the G-proteins Gq/11 and phospholipase C- β .** *Biochem. J.* (1994) 304, 655–659, 1994.

KENAKIN, T. **Drug Efficacy at G Protein–Coupled Receptors.** Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 42(1), 349–379. 2002.

KOMETER, M. *et al.* **Activation of Serotonin 2A Receptors Underlies the Psilocybin-Induced Effects on α Oscillations, N170 Visual-Evoked Potentials, and Visual Hallucinations.** J Neuroscience 33:10544–10551, 2013.

KOMETER, M. *et al.* **Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors.** Biological Psychiatry, 72(11), 898–906, 2012.

KOMETER, M.; POKORNY, T.; SEIFRITZ, E.; VOLLEINWEIDER, F. X. **Psilocybin-induced spiritual experiences and insightfulness are associated with synchronization of neuronal oscillations.** Psychopharmacology, 232(19), 3663–3676, 2015

KURRASCH-ORBAUGH, D. M. *et al.* **Serotonin 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor-Coupled Phospholipase C and Phospholipase A₂ Signaling Pathways Have Different Receptor Reserves.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 304(1), 229–237, 2003.

KYZAR, E.; NICHOLS, C.; GAINETDINOV, R.; NICHOLS, D.; KALUEFF, A. **Psychedelic Drugs in Biomedicine.** Trends in Pharmacological Sciences Vol. 38, No. 11, 2017

LEBEDEV, A. V. *et al.* **Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin.** Human Brain Mapping, 36(8), 3137–3153, 2015.

LEECH, R.; SHARP, D. J. **The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease.** Brain, 137(1), 12–32, 2014.

LEFKOWITZ, R. J.; SHENOY, S. K. **Transduction of receptor signals by beta-arrestins.** Science, 308(5721), 512–517, 2005.

LINDEN, D. E. J. *et al.* **The Myth of Upright Vision. A Psychophysical and Functional Imaging Study of Adaptation to Inverting Spectacles.** Perception, 28(4), 469–481, 1999.

LÓPEZ-GIMÉNEZ, J. F.; GONZÁLEZ-MAESO, J. **Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways.** Current Topics in Behavioral Neurosciences, 36, 45–73, 2017.

LUTTRELL, L. M.; GESTY-PALMER, D. **Beyond Desensitization: Physiological Relevance of Arrestin-Dependent Signaling.** *Pharmacological Reviews*, 62(2), 305–330, 2010.

MADDOCK, R. K. **The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain.** *Trends in Neurosciences*, 22(7), 310–316, 1999.

MAKRIS, N. *et al.* **Delineation of the Middle Longitudinal Fascicle in Humans: A Quantitative, In Vivo, DT-MRI Study.** *Cerebral Cortex*, 19(4), 777–785, 2009.

MAQUET, P. *et al.* **Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming.** *Nature*, 383(6596), 163–166, 1996.

MASON, M. F. *et al.* **The Default Network and Stimulus-Independent Thought.** *Science*, 315(5810), 393–395, 2007.

MAZOYER, B. *et al.* **Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man.** *Brain Res. Bull.*, 54, 287–98. 2001.

MCGREW, L.; CHANG, M. S. S.; SANDERS-BUSH, E. **Phospholipase D Activation by Endogenous 5-Hydroxytryptamine 2C Receptors Is Mediated by G α 13 and Pertussis Toxin-Insensitive G $\beta\gamma$ Subunits.** *Mol Pharmacol* 62:1339–1343, 2002.

MITCHELL, J. P.; MACRAE, C. N.; BANAJI, M. R. **Dissociable Medial Prefrontal Contributions to Judgments of Similar and Dissimilar Others.** *Neuron*, 50(4), 655–663, 2006.

MORCOM, M. A.; FLETCHER, P. C. **Does the Brain Have a Baseline? Why We Should Be Resisting a Rest.** *NeuroImage*, 37(4), 1073–1082, 2007.

MUZIO, J. N.; ROFFWARG, H. P.; KAUFMAN, E. **Alterations in the nocturnal sleep cycle resulting from LSD.** *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 21(4), 313–324, 1966

NICHOLS, D. E. *et al.* **Lysergamides of isomeric 2,4-dimethylazetidines map the binding orientation of the diethylamide moiety in the potent hallucinogenic agent N,N-diethyllysergamide (LSD).** *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(19), 4344–4349, 2002.

NICHOLS, D. E. **Hallucinogens.** *Pharmacology & Therapeutics* 101: 131–81, 2004.

NICHOLS, D. **Psychedelics**. *Pharmacol Rev* 68:264–355, 2016.

NORTHOFF, G. *et al.* **Differential parametric modulation of self-relatedness and emotions in different brain regions**. *Human Brain Mapping*, 30(2), 369–382, 2009.

NORTHOFF, G. *et al.* **Self-referential processing in our brain-a meta-analysis of imaging studies on the self**. *NeuroImage*, 31(1), 440–457, 2006.

NORTON, L. *et al.* **Disruptions of functional connectivity in the default mode network of comatose patients**. *Neurology*, 78(3), 175–181, 2012.

NOWHEREMAN. **Ego Trip: An Experience with 4-AcO-DMT & Syrian Rue**. Erowid.org, exp58480, 2007. Disponível em <<https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=58480>> Acesso em: 01 dez 2020.

NUTT, D.; KING, L.; NICHOLS, D. **Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation**. *Nature Reviews Neuroscience* 14, 577–585, 2013.

OCHSNER, K. N. *et al.* **Reflecting upon Feelings: An fMRI Study of Neural Systems Supporting the Attribution of Emotion to Self and Other**. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(10), 1746–1772, 2004.

OLDHAM, W. M.; HAMM, H. E. **Heterotrimeric G protein activation by G-protein-coupled receptors**. *Cell Biology*, 9(1), 60–71, 2008.

OSMOND, H. **A review of the clinical effects of psychotomimetic agents**. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 66(3), 418–434. 1957.

PETRI, G. *et al.* **Homological scaffolds of brain functional networks**. *Journal of the Royal Society Interface*, 11(101), 20140873–20140873, 2014.

PICCHIONI, D.; DUYN, J. H.; HOROVITZ, S. G. **Sleep and the functional connectome**. *NeuroImage*, 80, 387–396, 2013.

PRELLER, K. H. *et al.* **The fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on serotonin 2A receptor activation**. *Current Biology*. 27(3):451-7, 2017.

PRINSTER, S. C. *et al.* **Heterodimerization of G Protein-Coupled Receptors: Specificity and Functional Significance.** *Pharmacological Reviews*, 57(3), 289–298, 2005.

QIN, P.; NORTHOFF, G. **How is our self related to mid line regions and the default-mode network?** *Neuroimage* 57, 1221–1233, 2011.

QUEDNOW, B. B.; GEYER, M. A.; HALBERSTADT, A. L. **Serotonin and schizophrenia, in Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin (Muller, CP and Jacobs Beds).** pp 585–620 London: Academic Press.

RABIN, R. A. *et al.* **5-HT_{2A} receptor-stimulated phosphoinositide hydrolysis in the stimulus effects of hallucinogens.** *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 72(1), 29–37, 2002.

RAICHLE, M. E. *et al.* **A default mode of brain function.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676–682, 2001.

RAICHLE, M. E.; SNYDER, A. Z. **A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea.** *NeuroImage*, 37(4), 1083–1090, 2007.

RANG, H. P. *et al.* **Rang and Dale's Pharmacology: 7^a edição.** Elsevier Inc, 2012.

RANG, H. P. **The Receptor Concept: Pharmacology's Big Idea.** *British Journal of Pharmacology*, vol. 147, 2006.

RAPPORT, M. M. **Serum vasoconstrictor (serotonin). The presence of creatinine in the complex: a proposed structure of the vasoconstrictor principle.** *J Biol Chem* 180: 961–969, 1949.

RAY, T. S. **Psychedelics and the Human Receptorome.** *PLOS ONE*, 5(2), 2010.

RIBA, J. *et al.* **Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers.** *Psychopharmacology*, 154(1), 85–95, 2001.

RICKLI, A. *et al.* **Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs)** *Neuropharmacology*, 99, 546–553, 2015

RICKLI, A. *et al.* **Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens.** *European Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1327–1337, 2016.

ROSENBAUM, D. M.; RASMUSSEN S. G. F.; KOBICA, B. K. **The Structure and Function of G-Protein-Coupled Receptors.** *Nature*, 459(7245), 356–363, 2009.

ROTH, B. L. *et al.* **High-affinity Agonist Binding Is Not Sufficient for Agonist Efficacy at 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptors: Evidence in Favor of a Modified Ternary Complex Model.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 280(2), 576–583, 1997.

SANDERS-BUSH, E.; BURRIS, K. D.; KNOTH, K. **Lysergic acid diethylamide and 2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine are partial agonists at serotonin receptors linked to phosphoinositide hydrolysis.** *J Pharmacol Exp Ther* 246:924–928, 1988.

SCHIFF, P. L.; **Ergot and Its Alkaloids.** *American Journal of Pharmaceutical Education*, 70 (5) Article 98, 2006

SCHILBACH, L. *et al.* **Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the "default system" of the brain.** *Consciousness and Cognition*, 17(2), 457–467, 2008.

SCHMID, C. L. *et al.* **Agonist-Directed Signaling of the Serotonin 2A Receptor Depends on -Arrestin-2 Interactions in Vivo.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(3), 1079–1084. 2008.

SEIFERT, R. **Functional selectivity of G-protein-coupled receptors: from recombinant systems to native human cells.** *Biochemical Pharmacology*, 86(7), 853–861, 2013.

SESSA, B. **Shaping the renaissance of psychedelic research.** *The Lancet*, vol 308, 2012.

SHULGIN, A.; SHULGIN, A.; **PIHKAL: A chemical love story.** Berkeley, CA: Transform Press, 1991.

SHULGIN, A.; SHULGIN, A.; **TIHKAL: The continuation.** Berkeley, CA: Transform Press, 1997.

SHULTES, R.; HOFMANN, A. RATSCH, C.; **Plants of the gods: their sacred, healing and hallucinogenic powers.** Rochester, VT: Inner traditions, 2001.

SIEGEL, D. J. **The developing mind: How relationships and the brain interact to shape who we are (2nd ed.)**. The Guilford Press, 2012.

SIEGEL, D. J. **An Interpersonal Neurobiology Approach to Psychotherapy**. *Psychiatric Annals*, 36(4), 2006.

SIEGEL, D. J. **Mind: A Journey to the Heart of Being Human**. W. W. Norton & Company, 2016.

SMIGIELSKI, L. *et al.* **Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects**. *NeuroImage*, 196, 207–215, 2019.

SQUIRE, L. R.; ZOLA-MORGAN, S. **The medial temporal lobe memory system**. *Science*, 253(5026), 1380–1386. 1991.

STOLAROFF, M. J. **The Secret Chief Revealed**. Multidisciplinary Assn for; Revised edition, 2004.

STUDERUS, E.; GAMMA, A.; VOLLENWEIDER, F. X. **Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV)**. *PLOS ONE*, 5(8), 2010.

TORDA, C. **Contribution to serotonin theory of dreaming (LSD infusion)**. *New York State Journal of Medicine*, 68(9), 1135, 1968.

TRUJILLO, E. *et al.* **El uso de la ayahuasca em la amazonia**. *Ingenierías & Amazonia* 3(1), 2010.

TRULSON, M. E.; CRISP, T.; HENDERSON, L. J. **Mescaline elicits behavioral effects in cats by an action at both serotonin and dopamine receptors**. *European Journal of Pharmacology*, 96, 151–154, 1983.

TWAROG, B. M.; PAGE, I. H.; **Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination**. *Am J Physiol* 175:157–161, 1953.

UDDIN, L. *et al.* **Dissociable Connectivity within Human Angular Gyrus and Intraparietal Sulcus: Evidence from Functional and Structural Connectivity**. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2636–2646, 2010.

UDDIN, L. Q. *et al.* **Self-face recognition activates a frontoparietal “mirror” network in the right hemisphere: an event-related fMRI study.** *NeuroImage*, 25(3), 926–935, 2005.

URBAN, J. D. *et al.* **Functional Selectivity and Classical Concepts of Quantitative Pharmacology.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 320(1), 1–13, 2007.

VALDÉS, L. J. **Salvia divinorum and the Unique Diterpene Hallucinogen, Salvinorin (Divinorin) A.** *Journal of Psychoactive Drugs*, 26(3), 277–283, 1994.

VANHAUDENHUYSE, A. *et al.* **Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients.** *Brain*, 133(1), 161–171, 2010.

VANN, S. D.; AGGLETON, J. P.; MAGUIRE, E. A. **What does the retrosplenial cortex do.** *Nature Reviews Neuroscience*, 10(11), 792–802, 2009.

VARELA, F. *et al.* **The brainweb: phase synchronization and large-scale integration.** *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4), 229–239, 2001.

VIGNAL, J. P. *et al.* **The dreamy state: hallucinations of autobiographic memory evoked by temporal lobe stimulations and seizures.** *Brain*, 130(1), 88–99, 2006.

VOLLENWEIDER, F. X. *et al.* **Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action.** *Neuroreport*, 9(17), 3897–3902, 1998.

WACKER, D. *et al.* **Crystal Structure of an LSD-Bound Human Serotonin Receptor.** *Cell*, 168(3), 377–389, 2017.

WACKER, D. *et al.* **Structural Features for Functional Selectivity at Serotonin Receptors.** *Science*, 340(6132), 615–619, 2013.

WAMSLEY, E. J.; STICKGOLD, R. **Dreaming and Offline Memory Processing.** *Current Biology*, vol. 20, no. 23, 2010.

WEHRLE, R. *et al.* **Functional microstates within human REM sleep: first evidence from fMRI of a thalamocortical network specific for phasic REM periods.** *European Journal of Neuroscience*, 25(3), 863–871, 2007.

WHITFIELD-GABRIELI, S. L. *et al.* **Associations and dissociations between default and self-reference networks in the human brain.** *NeuroImage*, 55(1), 225–232, 2011.

WIG, G. S. *et al.* **Medial temporal lobe BOLD activity at rest predicts individual differences in memory ability in healthy young adults.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(47), 18555–18560, 2008.

THE WIZARD. **The Dragon and the Self: An Experience with DMT.** Erowid.org, exp92052, 2013. Disponível em <<https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=92052>> Acesso em: 01 dez 2020.

XORKOTH. **The End of the Rabbit Hole - Beauty and Terror: An Experience with 2C-E, Cannabis, Choline, DMAE, Kratom & Piracetam.** Erowid.org., exp48983, 2005. Disponível em <<https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=48983>> Acesso em: 01 dez 2020.

YAOI, K.; OSAKA, N.; OSAKA, M. **Is the self special in the dorsomedial prefrontal cortex? An fMRI study.** *Social Neuroscience*, 4(5), 455–463, 2009.

ZAMBERLAN, F. *et al.* **The Varieties of the Psychedelic Experience: A Preliminary Study of the Association Between the Reported Subjective Effects and the Binding Affinity Profiles of Substituted Phenethylamines and Tryptamines.** *Front. Integr. Neurosci.* 12:54. 2018.

ZHOU, L.; BOHN, L. M. **Functional selectivity of GPCR signaling in animals.** *Current Opinion in Cell Biology*, 27, 102–108. 2014.

ZYSSET, S. *et al.* **The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: An fMRI study.** *NeuroImage*, 15(4), 983–991, 2002.

ANEXO A – INTERAÇÃO A RECEPTORES

Segundo a farmacologia clássica, fármacos e drogas, ou qualquer molécula que tem capacidade de ligação a um alvo biológico, possui duas características importantes, que definem o modo como esta interação acontece. O potencial de uma molécula a se ligar a um receptor é denominada afinidade. Drogas com alta afinidade a um determinado receptor, se ligam a ele mesmo em baixas concentrações. Após a ligação, a capacidade deste ligante em causar uma resposta celular (ativação) é denominada eficácia. Moléculas que possuem afinidade porém não resultam em uma resposta fisiológica ao se ligarem a determinado receptor, são classificadas como antagonistas, além de não gerarem uma resposta molecular ocupam o lugar de outras moléculas que possuem afinidade e eficácia ao receptor, os agonistas. Virtualmente antagonistas possuem eficácia = 0. Drogas que possuem afinidade ao receptor mas não conseguem provocar uma atividade tecidual de 100% são chamados de agonistas parciais, em contraste aos agonistas plenos, que quando ocupam uma grande quantidade de receptores, resultam na atividade total capaz de ser realizada pelo grupo de células que o receptor influencia (RANG et al., 2012). Seguindo esta lógica, a teoria do modelo de dois estados propõe duas conformações principais de receptores: uma em que ele está inativo (R), em um modo de repouso, e outra em que ele está ativo (R*), estado que agonistas possuem maior afinidade (RANG, 2006). Se imaginava que diferenças de resposta e efeito celular de agonistas em diferentes células e tecidos, apenas dependiam da densidade de receptores e a quantidade de estímulo que a interação ligante + receptor estava produzindo em determinado local. Ou seja, que a resposta celular era exclusivamente dependente da quantidade do estímulo e não da qualidade do mesmo, uma ideia de “eficácia intrínseca” de moléculas capazes de imitar completamente o análogo endógeno.

Dentro deste modelo, se pensava que todos os agonistas que se ligam a mesma GPCR, estabilizam a mesma conformação (R*) logo, ativam a mesma via de sinalização, que dependem principalmente da estrutura do complexo proteico, mais especificamente de sua afinidade a proteínas G específicas. Porém, estudos nas duas últimas décadas indicam que o processo é mais complexo do que se imaginava antigamente: foi feita a observação de que agonistas em receptores opioides, causam quantitativamente respostas celulares em proporções diferentes, apontando na direção da existência de uma plethora de possibilidades de conformações (R*) (KENAKIN, 2002; URBAN et al., 2007; SEIFERT 2013; ZHOU; BOHN, 2014). Este fenômeno é chamado seletividade funcional, a capacidade de ligantes estabilizarem conformações únicas que podem induzir preferencialmente uma via de

sinalização em detrimento a outras, limitadas apenas pela estrutura da GPCR e sua composição de proteínas G (URBAN et al., 2007; CHANG et al., 2014). Na farmacologia, o estudo deste fenômeno abre a possibilidade de confecção de fármacos que ativam especificamente uma via, diminuindo efeitos adversos e aumentando a seletividade por efeitos terapêuticos benéficos (CHANG; STEVEN; BRUCHAS, 2014).

ANEXO B – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA “*Trends in Psychiatry and Psychotherapy*”

Aims and Scope:

Trends in Psychiatry and Psychotherapy is a peer-reviewed, multidisciplinary journal that assures rapid publication of current and original research papers and authoritative reviews produced by expert national and international bodies. The journal covers the broad spectrum of clinical psychiatry and basic science, with a focus on the interaction between experimental and clinical research. Other types of articles whose primary focus is to help translate fundamental discoveries from basic science into the reality of clinical psychiatric practice will also be considered (see types of articles accepted below). These may include papers on psychological processes and behavior, neuropsychology, psychopharmacology, clinical neuroscience, psychotherapy, and other areas of relevance to one or more aspects of psychopathology and psychiatry.

The journal is published quarterly and is the official scientific publication of Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS, Brazil). The journal is fully open access (www.scielo.br/trends), and there are no publication fees. The journal’s manuscript submission web site is available at <http://mc04.manuscriptcentral.com/trends-scielo>. These instructions are based on the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals](#) published by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)

Language:

All manuscripts should be submitted in English. Only manuscripts written in clear and understandable language will be sent to peer review.

Peer review process:

Manuscripts submitted to Trends in Psychiatry and Psychotherapy are initially screened for plagiarism (built-in tool available in the submission system) and evaluated with regard to conformity with the journal’s scope and editorial line. If the paper is in accordance with the journal’s editorial policies and with the present Instructions for Authors, it will be submitted to review by at least two reviewers selected by the editors; the reviewers remain anonymous throughout the review process. Within 60 days, the authors are informed of either the acceptance, rejection, or need for revisions in the article, as requested by the Editorial Board. A decision letter and the reviewers’ comments are emailed to the authors. Authors are

requested to return revised manuscripts within 30 days and to provide a letter with detailed responses to each of the reviewers' comments. Failure to re-submit the article within 30 days will cause the paper to be withdrawn from the submission system. Revised manuscripts are sent back to reviewers for reassessment. At this time, a new decision is made, for either the acceptance, rejection, or need for additional revisions. Based on the reviewers' comments, the editors make the final decision.

Advertising

Commercial advertisements are accepted for analysis but will not be juxtaposed with editorial content. The Editors and APRS reserve the right to refuse any print and online advertisements that will be considered inappropriate or that do not comply with existing regulatory standards.

Corrections and retractions

Errors of fact detected after publication will be handled as recommended by the ICMJE (<http://www.icmje.org/>). Briefly, a corrigendum will be published, along with a corrected version of the article detailing the corrections made (the original version will indicate the existence of a more recent, corrected version). Articles containing errors serious enough to invalidate a paper's results and conclusions will be retracted.

Types of articles:

5) **Review Articles:** Systematic and updated reviews about issues considered to be relevant for the journal's editorial line. These articles are aimed at reviewing and critically assessing the knowledge available on a specific topic, including comments on other authors' studies. They should be up to 4,000 words long, and the number of tables and figures should not exceed a total of six. There is not a fixed text structure for these articles, but they should be accompanied by a structured abstract with no more than 250 words and subtitles that reflect the text structure.

Preparing the manuscript

1. General principles

The text of articles reporting original research should be divided into Introduction, Methods, Results, and Discussion sections, but subheadings within these sections may be needed to further organize their content. Other types of articles, such as meta-analyses, may require different formats, while narrative reviews and editorials may have less structured or unstructured formats. All pages should be numbered. Electronic formats have created

opportunities for adding details or sections, layering information, cross-linking, or extracting portions of articles in electronic versions. Supplementary electronic-only material should be submitted and sent for peer review simultaneously with the primary manuscript.

2. *Authorship and Acknowledgments*

The ICMJE recommends that authorship be based on the following four criteria:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- Final approval of the version to be published; AND
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he or she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors. The corresponding author takes primary responsibility for communication with the journal during the manuscript submission, peer review, and publication process. All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. It is the collective responsibility of the authors to determine that all people named as authors meet all four criteria. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged.

The Acknowledgments section should disclose any sources of financial support received by the study. In addition, this section should acknowledge people, groups or institutions which have made important contributions to the study but do not meet the criteria for authorship (e.g., technical assistance, statistical analysis, writing, etc.).

3. *Reporting guidelines*

Reporting guidelines have been developed for different study designs; examples include [CONSORT](#) for randomized trials, [STROBE](#) for observational studies, [PRISMA](#) for systematic reviews and meta-analyses, and [STARD](#) for studies of diagnostic accuracy. Authors are encouraged to follow these guidelines. Moreover, authors of review manuscripts are encouraged to describe the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing

data; this is mandatory for systematic reviews.

Randomized clinical trials. Trends in Psychiatry and Psychotherapy will only accept for publication clinical trials that have been registered in Clinical Trials Registries. The registration number will be disclosed at the end of the abstract. In the text, whenever a registration number is available, authors should list that number the first time they use a trial acronym to refer to the trial they are reporting or to other trials that they mention in the manuscript.

4. Manuscript sections

The following are general requirements for reporting within sections of all study designs and manuscript formats.

Title Page

General information about an article and its authors is presented on a manuscript title page. This page should include the article title, author information, any disclaimers, sources of support, word count, and the number of tables and figures. Detailed instructions are provided below.

- 1) Article title. The title should provide a distilled description of the complete article and should include information that, along with the Abstract, will make electronic retrieval of the article sensitive and specific. Whenever deemed appropriate, information about the study design should be a part of the title (particularly important for randomized trials and systematic reviews and meta-analyses).
- 2) A short title of no more than 50 characters should be provided.
- 3) Author information should include full names typed exactly as they should appear in print, emails, and main affiliation(s). The name of the department(s) and institution(s) or organization(s) where the work should be attributed should be specified.
- 4) The corresponding author should be identified, and a full mailing address (including ZIP code), telephone and fax numbers, and an email address should be provided.
- 5) Source(s) of support. These include grants, equipment, drugs, and/or other support that facilitated conduct of the work described in the article or the writing of the article itself. Any relevant role of the funder in the study should be disclaimed. Studies that have received no financial support should indicate so.

- 6) Conflict of interest declaration. Conflict of interest information for each author needs to be part of the manuscript. A general statement should be included in the title page, attesting to the existence (or non-existence) of any conflicts of interest concerning the publication of the article. In addition, all authors are required to fill and submit an [ICMJE conflict of interest disclosure form](#) (one for each author) at the time of submission.
- 7) Articles based on academic theses or dissertations, or previously presented at scientific meetings, should disclose this on the title page. Please provide as many details as possible (e.g., the title of the original work, year, name of institution/venue/event, etc.).
- 8) A word count for the paper's text, excluding the abstract, acknowledgments, tables, figure legends, and references, should be provided.
- 9) The date of the last literature review performed by the authors on the manuscript topic should be informed.

Abstract

Abstracts should be no longer than 250 words. The abstract should provide the context or background for the study and should state the study's purpose, basic procedures (selection of study participants, settings, measurements, analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical and clinical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations, note important limitations, and not overinterpret findings. Because abstracts are the only substantive portion of the article indexed in many electronic databases, and the only portion many readers read, authors need to ensure that they accurately reflect the content of the article. For clinical trials, the clinical trial registration number will be disclosed at the end of the abstract.

Keywords

Following the abstract, three to six keywords should be provided in accordance with the Medical Subject Headings (MeSH, <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). If possible, a Brazilian Portuguese translation of the abstract (resumo) and keywords (palavras-chave) should also be provided; in this case, the palavras-chave should be compliant with the DeCS database (DeCS – Descritores em Ciências da Saúde, <http://decs.bvs.br/>).

Statistical analysis

Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to judge its appropriateness for the study and to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as p values, which fail to convey important information about effect size and precision of estimates. References for the design of the study and statistical methods should be to standard works when possible (with pages stated). Define statistical terms, abbreviations, and symbols. Specify the statistical software package and version used. Distinguish prespecified from exploratory analyses, including subgroup analyses.

For additional guidance on how to prepare each section of the main text, please refer to the [Recommendations](#).

References

Authors should provide direct references to original research sources whenever possible. Although references to review articles can be an efficient way to guide readers to a body of literature, review articles do not always reflect original work accurately. On the other hand, extensive lists of references to original work on a topic can use excessive space. Do not use conference abstracts as references; they can be cited in the text, in parentheses. References to papers accepted but not yet published should be designated as “in press.” Information from manuscripts submitted but not accepted should be cited in the text as “unpublished observations” with written permission from the source. Avoid citing a “personal communication” unless it provides essential information not available from a public source, in which case the name of the person and date of communication should be cited in parentheses in the text. The accuracy of references is the responsibility of the authors.

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in text, tables, and legends by superscript Arabic numerals. References cited only in tables or figure legends should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure.

References should be listed at the end of the article according to their order of citation in the text and should comply with the style set forth in the [NLM's International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References](#) webpage. The titles of

journals should be abbreviated according to the style used for MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). These resources are regularly updated as new media develop, and currently include guidance for print documents; unpublished material; audio and visual media; material on CD-ROM, DVD, or disk; and material on the Internet. Please consult published issues for style details. An EndNote style can also be downloaded from the Instructions & Forms section at our submission web site (<http://mc04.manuscriptcentral.com/trends-scielo>).

Journal article example: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

Tables

Tables should complement, not duplicate information contained in the text. They should not exceed 30,000 characters (including spaces); larger tables may be considered if the authors justify their need. Tables should not be submitted as images, but should be created using specific word processor tools. Do not underline or draw lines inside the tables. Do not insert spaces to separate columns. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text using Arabic numerals and supply a title for each.

Titles in tables should be short but self-explanatory, containing information that allows readers to understand the table's content without having to go back to the text. Be sure that each table is cited in the text. Give each column a short or an abbreviated heading. Authors should place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain all nonstandard abbreviations in footnotes, and use symbols to explain information if needed (*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, etc.). Identify statistical measures of variations, such as standard deviation and standard error of the mean. If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge that source fully.

Additional tables containing backup data too extensive to publish in print may be appropriate for publication in the electronic version of the journal, as supplementary online material, or made available to readers directly by the authors. An appropriate statement should be added to the text to inform readers that this additional information is available and where it is located. Submit such tables for consideration with the paper so that they will be available to the peer reviewers.

Figures

Digital images of manuscript illustrations (all referred to as “Figure”) should be submitted in a suitable format for print publication (preferably .tif, with a minimum resolution of 300 dpi). Letters, numbers, and symbols on figures should be clear and consistent throughout, and large enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Figures should be made as self-explanatory as possible. Titles and detailed explanations belong in the legends, not on the illustrations themselves.

Figures should be numbered consecutively according to the order in which they have been cited in the text. If a figure has been published previously, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it. Permission is required irrespective of authorship or publisher except for documents in the public domain. Photographs should not allow patient identification. In the manuscript, legends for illustrations should be on a separate page, with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, identify and explain each one clearly in the legend.

5. Units of Measurement

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, or liter) or their decimal multiples. Temperatures should be in degrees Celsius. Blood pressures should be in millimeters of mercury.

6. Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations; use of nonstandard abbreviations can be confusing to readers. Avoid abbreviations in the title of the manuscript. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parenthesis should be used on first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement.

7. Drugs

Drugs should be referred to by their generic name only.