

# Revisitando Drogas Proibidas: Perspectivas Químicas e Farmacológicas Acerca das Indolaminas Psicodélicas e Entactógenos Como Promissores Agentes Terapêuticos

## *Revisiting Forbidden Drugs: Chemical and Pharmacological Perspectives Over Psychedelic Indoleamines and Entactogens as Promising Therapeutic Agents*

João Pedro Evangelista Ferreira,<sup>a,\*</sup> Stella Bortoli,<sup>a,\*</sup> Airton Vicente Pereira<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Universidade Estadual de Ponta Grossa, Campus de Uvaranas, 84.030-900, Ponta Grossa-PR, Brasil.

\*E-mail: [sbortoli@uepg.br](mailto:sbortoli@uepg.br)

Recebido em: 6 de Julho de 2021

Aceito em: 26 de Janeiro de 2022

Publicado online: 28 de Março de 2022

Depression and anxiety disorders are a major challenge for modern psychiatry, especially when shown to be resistant to conventional means of treatment. Over the past decade, psychedelic and entactogen substances, once stigmatized, have regained an ever-growing momentum as potential therapeutic agents for these disorders. The present study offers a review and comparison of the pharmacological and molecular aspects of psychedelic indoleamines and entactogen substances that demonstrate potential to become novel drugs in the field of psychiatry and as psychotherapy adjuvants. The analysis of the presented aspects allows for the contemplation of molecular design strategies for novel drugs with desirable pharmacological profiles.

**Keywords:** Psychedelics; entactogens; major depressive disorder.

## 1. Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) é um dos maiores desafios da psiquiatria contemporânea. De acordo com o DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*),<sup>1</sup> os critérios diagnósticos do TDM envolvem, entre outros, humor deprimido, perda de interesse em atividades e situações outrora consideradas prazerosas, sentimentos de culpa e/ou inutilidade, perda ou aumento de peso, insônia ou hipersônia e pensamentos recorrentes sobre morte e suicídio. Esse último é a principal causa de morte relacionada ao TDM.

Recentemente, as indolaminas psicodélicas (psilocibina e DMT) e alguns entactógenos (MDMA e naftilisopropilamina) têm sido apontados como agentes terapêuticos em potencial de distúrbios depressivos.<sup>2</sup> Apesar de apresentarem analogias estruturais, são duas classes distintas, principalmente quanto aos prováveis mecanismos farmacológicos envolvidos nos respectivos efeitos e na maneira como seriam empregadas na prática clínica.

Os mecanismos atribuídos à psilocibina e à DMT são de natureza agonista serotoninérgica de vários receptores distintos, principalmente o 5-HT<sub>2A</sub>. No entanto, foi reconhecido que de maneira indireta, como a psilocibina, ou direta, como a DMT, pode haver outras vias neurotransmissoras que contribuem para os efeitos farmacológicos.<sup>3</sup>

Os entactógenos são considerados adjuvantes psicoterápicos pelo potencial de aflorar conexões e empatia, características desejadas em uma substância utilizada com essa finalidade. O mecanismo das substâncias entactógenas, tomando a MDMA como exemplo clássico, consiste no estímulo à liberação de neurotransmissores, em especial da serotonina, mas também da noradrenalina e dopamina.<sup>4</sup> Portanto, pode-se dizer que a provável natureza dos efeitos entactógenos seja serotoninérgica com elementos de outras vias neurotransmissoras.

É interessante que por mais distintos que sejam os efeitos agudos das indolaminas psicodélicas e das substâncias entactógenas, ambas possuem uma conexão indireta quanto ao mecanismo farmacodinâmico. Entre as indolaminas, a psilocibina demonstrou efeitos que podem ser descritos como similares aos entactógenos, como maior conectividade, aceitação e empatia (diminuição de tendências autoritárias), apesar de seu mecanismo basal não explicar o surgimento de tais efeitos.<sup>4</sup>

A seguir, as duas classes - indolaminas psicodélicas e substâncias entactógenas - são apresentadas destacando-se os mecanismos de ação, aspectos moleculares e os principais estudos sobre o potencial tratamento do TDM.

## 2. Fisiopatologia da Depressão

A partir da década de 1960, foram propostas as hipóteses monoaminérgicas para explicar a origem do TDM. Essa abordagem postula que uma deficiência de neurotransmissores na fenda sináptica, em particular a norepinefrina, serotonina e dopamina, seria responsável pelos sintomas depressivos. Inicialmente, Schildkraut (1965)<sup>5</sup> propôs uma hipótese catecolaminérgica, sugerindo a norepinefrina como o principal neurotransmissor em déficit. Outra hipótese, dita serotoninérgica, sugeria que a serotonina teria um papel fundamental nos sintomas depressivos, foi inicialmente proposta por van Praag e elaborada mais tarde com o apoio de outros pesquisadores.<sup>6-8</sup> A participação da serotonina na depressão foi impulsionada em grande parte pelo sucesso de fármacos antidepressivos como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e serviu de base para muitos dos avanços em antidepressivos moduladores de serotonina.

Mais tarde, surgiu a hipótese dopaminérgica de Willner (1992)<sup>9</sup> como uma tentativa de explicar os sintomas depressivos de anedonia e avolição com base no papel da dopamina no sistema de recompensa cerebral. Com a evolução e refinamento das hipóteses monoaminérgicas, vários antidepressivos foram desenvolvidos, com destaque inicial aos antidepressivos tricíclicos e posteriormente aos ISRS. No entanto, mesmo com a revisão das hipóteses originais, algumas questões ainda colocam a validade dessas teorias em xeque, como por exemplo, o porquê de muitos outros transtornos diferentes do TDM, como a Síndrome do Pânico, o Transtorno Obsessivo Compulsivo e o Transtorno de Ansiedade Generalizada responderem muito bem ao tratamento com ISRS. Outro fato é que nem toda substância que modula as vias serotoninérgicas necessariamente apresenta efeito sobre os sintomas depressivos.

Outras descobertas foram adaptadas às hipóteses fisiopatológicas do TDM, entre elas o fenômeno de “suprarregulação” (*upregulation*) de receptores para neurotransmissores. O desequilíbrio de neurotransmissores, geralmente um déficit, teria por consequência o fenômeno de *upregulation*, que consiste no aumento da expressão de receptores pós-sinápticos dos neurotransmissores em questão. Essa explicação foi utilizada para justificar a latência na observação dos efeitos de antidepressivos, que pode variar de dias a semanas. Assim, mesmo que os eventos farmacodinâmicos já estejam ocorrendo desde a primeira administração do fármaco, o tempo necessário para a adaptação da quantidade e sensibilidade de receptores pós-sinápticos à nova dinâmica das monoaminas na fenda sináptica poderiam corresponder ao tempo de latência.<sup>10</sup>

Novas abordagens para explicar o TDM apresentam o envolvimento de outras substâncias como glutamato,<sup>11</sup> fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF),<sup>12</sup> e o ácido gama-aminobutírico (GABA).<sup>13</sup> De forma geral, mesmo com os recentes avanços e ajustes das hipóteses mencionadas,

ainda não se tem pleno conhecimento sobre a fisiopatologia do TDM. Vários compostos e mecanismos moleculares têm sido apresentados e testados com a finalidade de compor o arsenal farmacoterapêutico e estabelecer bases mais sólidas para a fisiopatologia do TDM.

Nesse contexto, as substâncias psicodélicas surgem como potenciais agentes terapêuticos para o Transtorno Depressivo Maior, seja de maneira primária - como substâncias antidepressivas convencionais - ou como auxiliares farmacológicos para a facilitação do acompanhamento psicoterapêutico do paciente.

## 3. Histórico

Na década de 1930, o químico suíço Albert Hofmann realizou estudos de caracterização química e farmacológica de alcalóides de ergot, provenientes do fungo *Claviceps purpurea*. Esses estudos, realizados nos laboratórios da companhia Sandoz, resultaram no isolamento de uma mistura dos alcalóides ergocristina, ergocornina e ergocriptina, na época chamada de ergotoxina, que induzia a contração uterina e causava efeitos antagonistas adrenérgicos. Além disso, foram sintetizados vários compostos a partir dos núcleos moleculares desses alcalóides, como a diidroergotamina, utilizada para o tratamento da enxaqueca. Em 1938, um composto sintetizado a partir do ácido lisérgico foi denominado por Hofmann de LSD-25 (*Lysergsäure-diäthylamid* - Dietilamida do Ácido Lisérgico). Os testes com LSD-25 realizados com animais não mostraram o potencial farmacológico esperado por Hofmann, apenas causando aparente inquietude e agitação. Por essa razão, a pesquisa sobre o composto cessou.<sup>14</sup>

Em 1943, Hofmann decidiu investigar novamente o composto e acabou sofrendo uma intoxicação, provavelmente devido ao manuseio durante a síntese. Com a percepção do mundo interno e externo completamente alterada, Hofmann acreditava estar sob risco de morte ou com sequelas neurológicas graves. No entanto, no dia seguinte, sentia-se excepcionalmente bem e relatou que o mundo parecia ter renascido, enquanto conseguia apreciar pequenos detalhes de seu dia com intensidade. Hofmann identificou logo o potencial do composto que havia sintetizado, inclusive a aplicação na psiquiatria.<sup>14</sup>

Mais tarde, com o crescente interesse em elucidar uma aplicação terapêutica para o composto, foram iniciados estudos com pacientes psiquiátricos. Em uma pesquisa com oito pacientes, foi avaliado o efeito da LSD administrada concomitantemente com o acompanhamento psicoterápico. Surpreendentemente, dois deles apresentaram melhorias tão significativas que implicaram no fim de seu tratamento. De maneira geral, a percepção e atitude dos pacientes em relação às suas condições foi otimizada.<sup>15</sup> Em outros estudos, foi observada maior facilidade em fazer ressurgir experiências do paciente que outrora eram suprimidas, com potencial auxílio na prática psicoterápica.<sup>16</sup> Uma onda

de profissionais psiquiatras e psicólogos, interessados no potencial clínico da LSD, iniciaram a chamada “psicoterapia psicodélica”.<sup>17</sup> O isolamento e síntese dos compostos psilocina e psilocibina por Albert Hofmann em 1958, assim como a síntese da cetamina por Calvin Lee Stevens em 1962, trouxeram uma nova perspectiva para os estudos com substâncias psicoativas.

No mesmo período, a crescente popularidade desses compostos associados aos movimentos de contracultura e o início de sua utilização como drogas de abuso, levaram à interrupção da produção de LSD pela Sandoz. Ocorreu a proibição dessas substâncias nos Estados Unidos e a classificação como “*Schedule I*” na lista de substâncias controladas, entre elas estavam mescalina, psilocina e psilocibina.<sup>18</sup> Essa classificação é reservada para substâncias com grande potencial de abuso, margem de segurança desconhecida e nenhuma aplicação médica. As decisões judiciais referentes às substâncias psicodélicas dificultaram seu estudo e entendimento e mantiveram estagnadas as tentativas de sua aplicação terapêutica por muitos anos, apenas retornando os estudos do tema na década de 1990.

#### 4. Indolaminas Psicodélicas

Dentro da classe das indolaminas, vários representantes promissores em termos clínicos foram identificados, como a psilocibina, um metabólito secundário sintetizado por cogumelos do gênero *Psilocybe*, conhecidos por suas características psicodélicas. A psilocibina foi proposta como um agente terapêutico para pacientes com câncer em estágios avançados, com a finalidade de aliviar os sintomas de ansiedade e depressão que acompanham o quadro clínico.<sup>19,20</sup> A psilocibina foi capaz de promover alívio rápido e duradouro destes sintomas, sendo que aproximadamente 80% dos participantes mantiveram a melhora após um período de seis meses. Um dos estudos empregou dois grupos de pacientes que receberam duas doses distintas (baixa, de 1-3 mg/70kg, comparável a um placebo; e alta, 21 -30 mg/70kg). Após 5 semanas as doses de cada grupo foram invertidas. Nesse caso, observou-se uma correlação dose-dependente nos efeitos colaterais e terapêuticos. O outro estudo foi realizado com uma única dose (0,3 mg/kg), comparável à dose alta do estudo anterior e sessões de psicoterapia concomitantes, porém não foi possível determinar se a psicoterapia teve influência nos efeitos observados ou se procedem apenas da psilocibina.<sup>20</sup>

Em outro estudo, pacientes diagnosticados com transtornos depressivos que não respondiam aos tratamentos convencionais foram submetidos a um esquema concomitante de psicoterapia e duas doses de psilocibina (10 e 25 mg, com intervalo de 7 dias). O resultado foi a redução dos sintomas depressivos, ansiosos e da anedonia. A psilocibina foi bem tolerada e os efeitos colaterais observados foram

mínimos, sugerindo certa segurança no uso clínico.<sup>21</sup> O acompanhamento dos pacientes desse estudo foi realizado por até 6 meses após a administração da psilocibina, sendo relatado em uma publicação subsequente que os efeitos da substância foram duradouros por todo o período.<sup>22</sup>

Hendricks *et al.* (2015)<sup>23</sup> avaliaram a frequência de pensamentos suicidas e manifestações de sofrimento psicológico em cerca de 190.000 usuários de diversos tipos de psicodélicos clássicos, entre eles a psilocibina, que não tinham necessariamente um histórico de TDM. Os resultados demonstraram redução significativa nesse tipo de evento entre os participantes. Apesar de não apresentar uma base sólida para afirmar algo sobre a psilocibina em particular, como explicado em um estudo posterior pelos próprios autores, o uso das substâncias psicodélicas não está necessariamente associado com a deterioração da saúde mental no sentido de provocar pensamentos suicidas, como assim era disseminado, e que essas substâncias podem atuar por um mecanismo pelo qual esse tipo de situação poderia mesmo ser controlada.

Moreno *et al.* (2006)<sup>24</sup> avaliaram a segurança, tolerabilidade e eficácia da psilocibina em um grupo de 9 pacientes com Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), classificados de acordo com os critérios do DSM-4, e que não possuíam nenhum outro transtorno psiquiátrico, em doses sub-alucinógenas ou levemente-alucinógenas. Apenas um paciente apresentou efeito adverso (hipertensão transitória), enquanto todos obtiveram melhora significativa na avaliação dos sintomas pela escala de Yale-Brown.

A melhora clínica de forma aguda relacionada com a administração de psilocibina foi correlacionada com a qualidade da experiência psicodélica aguda por Roseman *et al.* (2017).<sup>25</sup> Neste estudo, foram aplicadas escalas de percepção para avaliar o tipo de experiência que mais possui impacto nos resultados clínicos a longo prazo. Foi observado que os indivíduos, que tinham experiências descritas como “místicas” e com pouca ansiedade, apresentaram melhoras mais significativas posteriormente. Os autores reafirmaram a importância da qualidade da experiência e sugeriram considerar formas de intensificá-las para obter melhores resultados clínicos.

Notavelmente, Watts *et al.* (2017)<sup>26</sup> acompanharam 20 pacientes com depressão resistente ao tratamento que realizaram terapia com a psilocibina e relataram, após um intervalo de seis meses, uma mudança de percepção: de desconexão (consigo mesmo, com outros e com o mundo) para conexão, assim como a percepção de posicionamento esquivo (emocionalmente) para um pensamento de aceitação. Os pacientes relataram também que tratamentos anteriores com terapias farmacológicas convencionais e algum tipo de terapia conversacional de curto prazo reforçavam os sentimentos de desconexão e evasão, enquanto que a psilocibina pareceu invertê-los.

A psilocibina foi avaliada por Lyon e Carhart-Harris (2018)<sup>27</sup> quanto ao seu potencial de promover mudanças em atitudes e crenças das pessoas. No estudo, foram avaliados

os índices de “conexão com a natureza” e perspectiva sobre posicionamentos políticos autoritários. Os indivíduos que receberam a psilocibina (2 doses - 10 e 25 mg - com intervalo de 7 dias) relataram que a conexão com a natureza aumentou e o autoritarismo diminuiu de forma duradoura (7 a 12 meses) após o tratamento.

Recentemente, Lowe *et al.* (2021) revisaram a psilocibina em toda a sua história e sugeriram a investigação das influências no seu mecanismo de ação por parte de outras substâncias presentes nos cogumelos, e como elas podem interagir com diferentes patologias para as quais a psilocibina vem sendo testada. Ressaltaram ainda o crescente interesse na substância, desde a sua descriminalização em alguns estados Americanos em 2020, assim como na Jamaica - onde ela já era liberada - especialmente tendo em vista a depressão causada pelo isolamento social em meio à pandemia de COVID-19.<sup>28</sup>

Outra indolamina psicodélica que obteve atenção como um possível agente terapêutico foi a dimetiltriptamina (DMT), presente na Ayahuasca, tradicional bebida utilizada por tribos indígenas da Amazônia. A avaliação do efeito antidepressivo e ansiolítico da administração de uma dose única de 1,76 mg de DMT + 0,462 mg/kg de harmina evidenciou redução significativa da intensidade dos episódios depressivos.<sup>29</sup> No entanto, nesse estudo não havia grupo controle e o viés do efeito placebo deve ser considerado nos resultados relatados. Em outro estudo com Ayahuasca, mas com o grupo controle recebendo placebo, a ingestão da bebida foi eficaz no tratamento de transtornos depressivos resistentes à terapêutica tradicional com uma dose única correspondente a 0,36 mg/kg de DMT.<sup>30</sup>

## 4.1. Características químicas

As indolaminas psicodélicas, de maneira geral, são análogas estruturais do neurotransmissor serotonina (5-hidroxitriptamina) (**1**, Figura 1) e atuam como moduladoras das vias serotoninérgicas. A atividade biológica da psilocibina (**2**, Figura 1) e a psilocina (**3**, Figura 1) ocorre pelo agonismo de receptores serotoninérgicos, principalmente do receptor 5-HT<sub>2A</sub> e em menor proporção 5-HT<sub>1A</sub>. Ao contrário da LSD (**4**, Figura 2), não parece ter ação agonista dopaminérgica, pois a maior parte dos efeitos são mantidos após administração de fármacos bloqueadores dos receptores dopaminérgicos.<sup>31</sup> No entanto, pode desempenhar algum papel indireto de modulação de vias dopaminérgicas e de outros neurotransmissores, pois aumenta os níveis de dopamina nos núcleos da base, e alguns dos efeitos subjetivos e comportamentais parecem ser afetados pela administração concomitante de haloperidol, um antagonista dopaminérgico.<sup>32</sup>

Estruturalmente, a psilocibina e a psilocina possuem o núcleo triptamínico como a própria serotonina, o que explica sua atividade em receptores serotoninérgicos. A ausência de efeitos agonistas dopaminérgicos diretos comparada à LSD, por exemplo, pode estar relacionada ao substituinte hidroxila na posição 4 do anel indólico, que deixa a molécula estruturalmente mais próxima da serotonina. Além disso, a LSD possui o núcleo feniletilamina rigidizado em sua estrutura, o que contribui para a ocorrência dos seus efeitos dopaminérgicos. O grupamento fosfato da psilocibina é facilmente metabolizado pela enzima fosfatase

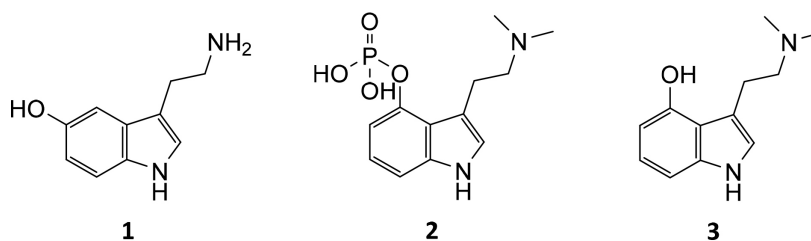


Figura 1. Estruturas químicas da serotonina (**1**), psilocibina (**2**) e psilocina (**3**)

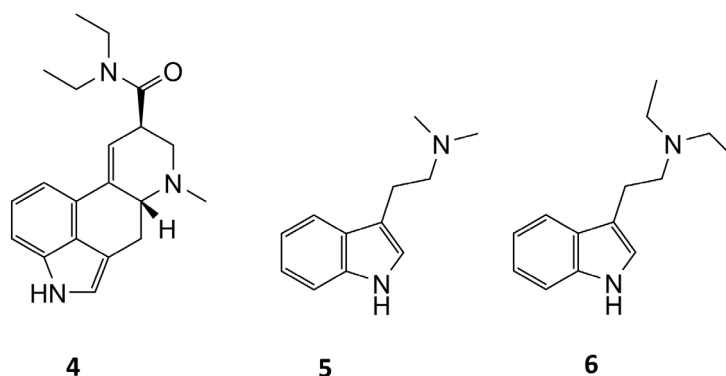
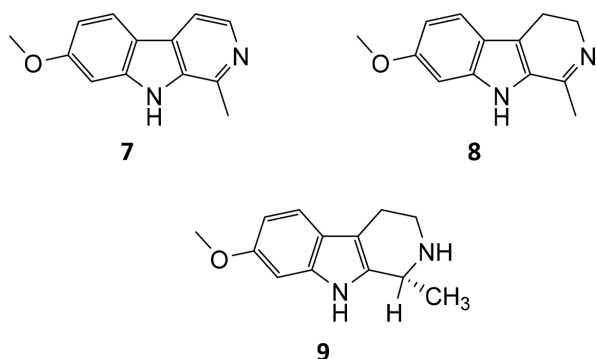


Figura 2. Estruturas químicas da LSD (**4**), DMT (**5**) e DET (**6**)

alcalina, dando origem à psilocina. Apesar de poder ser considerada um pró-fármaco, a psilocibina por si só também é reconhecida como tendo algum tipo de atividade psicoativa.<sup>31</sup>

A *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) (**5**, Figura 2) presente na planta *Psychotria viridis*, componente da Ayahuasca, atua como agonista de uma variedade de receptores serotoninérgicos, como 5-HT1A, 5-HT2A e 5-HT2C. Seu efeito alucinógeno geralmente é implicado no receptor 5-HT2A, porém um aspecto interessante é sua interação com 5-HT2C, que também é sugerido de ter um papel importante nesse tipo de efeito e, de maneira geral, no efeito da substância.<sup>33,34</sup> O receptor 5-HT1A também parece contribuir de maneira significativa para o efeito geral no organismo,<sup>35</sup> assim como outras vias que não a serotoninérgica. Em contraste à psilocibina, a DMT parece possuir afinidade com receptores dopaminérgicos. Nota-se que a ausência de substituintes no anel indólico pode justificar esta atividade, ao contrário do que é observado na psilocibina.

Quando há ingestão da Ayahuasca, a DMT atinge concentrações significativas que permitem a passagem pela barreira hematoencefálica devido à presença dos alcaloides  $\beta$ -carbolínicos- harmina, harmalina e tetrahydroharmina (Figura 3), inibidores da enzima MAO-A, provenientes da planta *Banisteriopsis caapi*, que impedem a degradação da DMT, permitindo que seu efeito seja mais pronunciado.<sup>36,37</sup> A tetrahydroharmina foi sugerida como tendo uma atividade complementar distinta dos demais alcaloides, que contribui para o efeito geral da Ayahuasca, através de uma atividade inibidora da recaptação de serotonina.<sup>38</sup>



**Figura 3.** Estruturas químicas da harmina (**7**), harmalina (**8**) e tetrahydroharmina (**9**)

A susceptibilidade da DMT à oxidação pela MAO se dá, estruturalmente, pelo pouco impedimento ao redor do nitrogênio da cadeia etilamina. A DMT não teria efeitos centrais por via oral sem os demais alcaloides inibidores da MAO. Em contraste, a *N,N*-dietiltriptamina (DET) (**6**, Figura 2), possui 2 grupos etila como substituintes no nitrogênio e não é tão facilmente degradada pela MAO. Assim a DET apresenta efeitos por via oral sem a administração concomitante de inibidores de MAO.<sup>39</sup>

Os alcaloides  $\beta$ -carbolínicos possuem o núcleo triptamina

estruturalmente rígido e estericamente impedido ao redor do nitrogênio, incorporado no sistema tricíclico 9H-pirido[3,4b]indol (Figura 3), responsável pela propriedade inibidora da enzima MAO-A. A tetrahydroharmina não inibe a enzima MAO, porém inibe a recaptação da serotonina. Estruturalmente pode ser comparada mais facilmente à serotonina que os demais alcaloides carbolínicos por apresentar o anel piridínico completamente saturado.<sup>38</sup>

## 5. Entactógenos

As substâncias denominadas entactógenas não são consideradas equivalentes aos psicodélicos “comuns” como os alucinógenos ou as anfetaminas estimulantes,<sup>40</sup> mas sim uma classe distinta. Inicialmente, o termo “empatógeno” foi introduzido por Ralph Metzner<sup>41</sup> no início da década de 80, e definido como uma substância capaz de despertar sentimentos de empatia e benevolência para com outros indivíduos. Mais tarde, David E. Nichols<sup>42</sup> sugeriu o termo “entactógeno”, pois segundo ele, o radical grego “pathos” poderia sugerir uma conotação negativa ao termo empatógeno, como na palavra “patógeno”. Além disso, achou o termo muito limitante à descrição dos sentimentos de empatia. Assim, segundo ele os radicais “en” (interior) e “tactus” (tocar, entrar em contato) e “gen” (gerar, surgimento) seriam mais adequados para descrever o efeito de introspecção e reconciliação interior que acompanha a empatia.

### 5.1. MDxx Clássicos

As substâncias mais populares e estudadas que se classificam como entactógenas, são estruturalmente semelhantes às anfetaminas clássicas, com um núcleo feniletilamina. No entanto, geralmente ocorre a substituição 3,4-metilenodioxí no anel aromático, resultando em um segundo anel conjugado, como no caso do safrol. O núcleo 3,4-metilenodioxifeniletilamina (MDPEA) (**10**, Figura 4) é então substituído de várias formas, gerando as substâncias identificadas como MDxx.

A característica diferencial dessas substâncias em produzir menos efeitos alucinógenos comparadas à LSD ou, então, estimulantes como as anfetaminas clássicas foi inicialmente estudada com a MDA (**11**, Figura 4).<sup>42</sup> A atividade dos derivados MDxx com centro quiral no carbono 2 foram atribuídas aos isômeros *levo*. No entanto, ambos os isômeros são ativos, porém com atividades distintas. O isômero *dextro* foi capaz de induzir efeitos emocionais e de empatia. Isso sugere interações moleculares diferentes, uma vez que receptores estereoespecíficos não interagem da mesma forma com enantiômeros distintos.

Na sequência, a MDMA (**12**, Figura 4), um derivado *N*-metilado da MDA, começou a ganhar atenção. Quimicamente, a *N*-metilação torna menos pronunciado o efeito alucinógeno desta classe de substâncias, como

demonstrado por Shulgin (1978),<sup>43</sup> ao descrever como sendo totalmente distintos da LSD em experimentos com camundongos.<sup>42</sup> Mesmo assim, levando-se em conta a estereoquímica e a substituição desfavorável ao efeito “esperado”, a MDMA ainda mostrou-se ativa e, portanto, seu mecanismo começou a ser entendido como independente do potencial alucinógeno. Assim, tornou-se a mais popular e, por consequência, a substância mais estudada dessa classe.

Os efeitos entactógenos como a sensação de “proximidade”, aumento na capacidade de interagir e “abrir-se” com outros indivíduos, diminuição da postura defensiva e do medo foram relatados em alta frequência em vários cenários.<sup>44-46</sup> De maneira geral, a proposta de administração de tais substâncias para pacientes com transtornos depressivos e ansiosos é indicada como um auxílio concomitante à psicoterapia.<sup>47</sup> Wagner *et al.* (2017)<sup>48</sup> relataram resultados interessantes com o uso da MDMA em pacientes com Transtorno do Estresse Pós Traumático, observando aumento do score de abertura para experiências e diminuição no score de neuroticismo, acompanhados da redução da sintomatologia da doença. Dessa forma, seria possível aproveitar-se das características entactógenas para acelerar a formação do vínculo entre o paciente e o profissional psicoterapeuta, facilitar o diálogo e a abertura para discutir sua situação e promover certo grau de introspecção.

A chamada psicoterapia entactógena é avaliada por Reidlinger<sup>47</sup> como uma oportunidade interessante de auxílio a pacientes com transtornos ansiosos e depressivos, que está sendo barrada pelo estado legal das substâncias entactógenas, classificadas como *Schedule I* nos Estados Unidos, cuja implicação é a de que seriam totalmente inócuas terapêuticamente, passivas apenas de uso abusivo e sem segurança. Nichols (1986)<sup>42</sup> ponderou que a classificação em *Schedule I* era apenas um reflexo infundado do pensamento da época: que a MDMA seria uma “nova LSD”, uma vez que sua classificação foi entendida por muito tempo como “alucinógena”, contrária ao que vinha sendo observado nos estudos daquele período. Considerou também que a ação proibitiva das agências governamentais prezava apenas por evitar o uso recreacional de uma substância que crescia em popularidade, sem atentar aos pormenores técnicos.

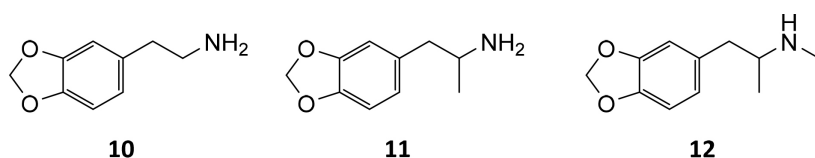
Grinspoon e Bakalar (1986)<sup>49</sup> ressaltaram que a prática de psicoterapia auxiliada por substâncias psicotrópicas é centenária, mas que estava sendo negligenciada. Sobre o estado legal das substâncias, reconheceram como um erro as barreiras impostas, que limitavam o desenvolvimento da psicoterapia em si como uma ferramenta para trazer perspectiva e insight para os pacientes. Ressaltaram ainda

que mesmo que a MDMA não fosse a substância ideal, outras poderiam ser idealizadas, e que o objetivo desse tipo de prática não é tratar as substâncias entactógenas como uma farmacoterapia convencional, mas sim um “catalisador” para o desenvolvimento da psicoterapia.

Mithoefer *et al.* (2016) apresentaram uma revisão de ambas psilocibina e MDMA, apontando a psicoterapia psicodélica como promissora, mas que as substâncias ainda carecem de estudos de fase II e III, para melhor assinalar os grupos de pacientes mais suscetíveis ao tratamento, assim como descrever a fenomenologia do uso dessas duas substâncias, uma vez que existe muito material gravado em vídeo das sessões de psicoterapia realizadas nos estudos com estas substâncias.<sup>50</sup> Os mecanismos de ação mais aceitos para essas substâncias são sobre a disponibilidade de catecolaminas, inibição de moléculas transportadoras, modulação hormonal e ação direta sobre os diferentes receptores serotoninérgicos.<sup>2,4</sup> E podem ser observados no esquema simplificado apresentado na Figura 5.

Nos últimos anos, a FDA tem explorado as circunstâncias de aprovação da MDMA para o tratamento do Transtorno do Estresse Pós-Traumático. Reiff *et al.* (2020) apontaram estes avanços como incentivos importantes ao campo da psicoterapia psicodélica. Atentaram ao fato do uso terapêutico da psilocibina e MDMA ser distinto do recreacional, e portanto mais seguro e previsível, mas que existe o risco de um desenvolvimento de uma nova modalidade de uso recreacional, que se utilize de microdoses como no uso terapêutico. Também apontaram que o número amostral dos estudos sobre o tema ainda é pequeno, e os resultados podem ser enviesados pelas perspectivas de experiências “místicas” e pelo design dos estudos. Não obstante, carece melhor desenvolvimento como área da psiquiatria/psicologia.<sup>2</sup>

Tullis (2021) comentou sobre o crescente número de estudos que vem sendo realizados sobre o tema, e como algumas variáveis podem enviesar essas pesquisas, tais como as experiências prévias dos participantes com alguma substância psicodélica que podem levá-los a ter uma percepção mais positiva a seu respeito. Apontou ainda o protocolo REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategies*) como possível maneira de padronizar e facilitar a aprovação dos psicodélicos, por acoplar seu uso a uma metodologia específica, como é seguida durante os estudos, garantindo que o perfil das substâncias seja distinto do uso recreacional. Estes protocolos poderiam ser seguidos por terapeutas, treinados e licenciados para esta prática. Por fim, lembrou que ainda no ano de 2021 existem novos estudos sendo realizados, aos quais devemos nos atentar para os resultados quando publicados.<sup>51</sup>



**Figura 4.** Estruturas químicas da MDPEA (10), MDA (11) e MDMA (12)

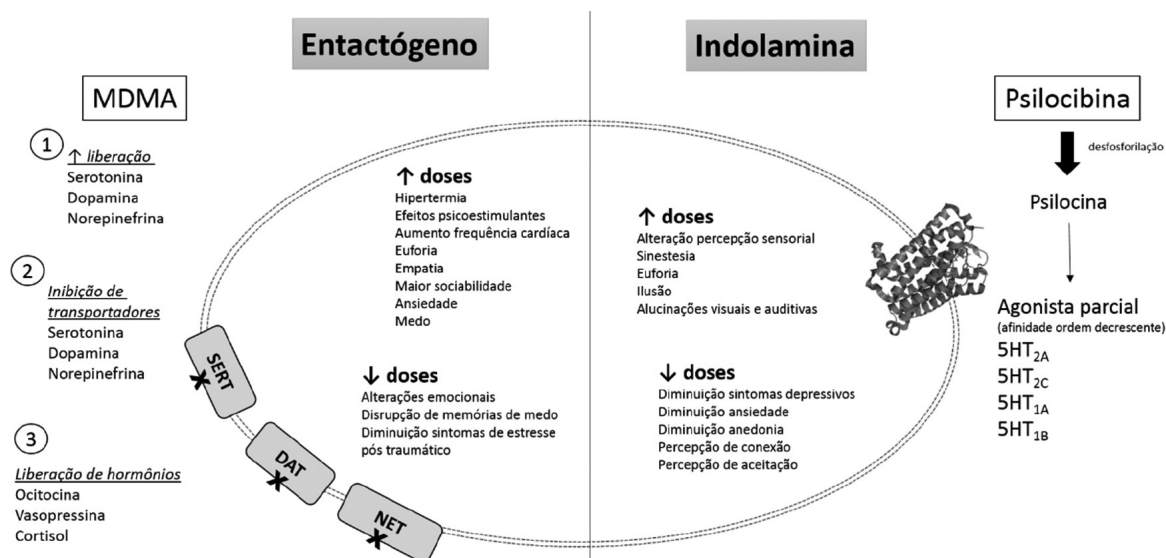


Figura 5. Esquema ilustrativo dos mecanismos farmacológicos de entactógenos e indolaminas, representados por MDMA e psilocibina, respectivamente. SERT – transportador de serotonina; DAT – transportador de dopamina; NET – transportador de norepinefrina

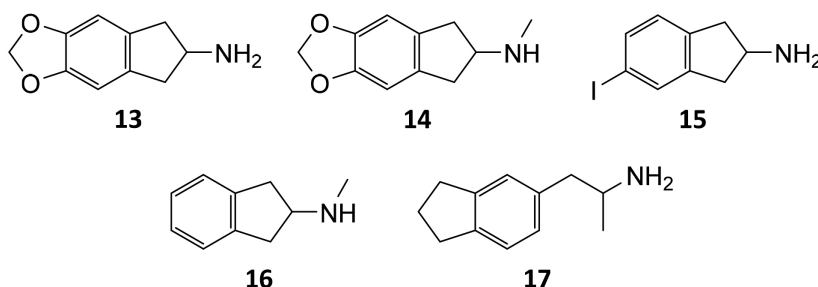


Figura 6. Estruturas químicas do MDAI (13), MDMAI (14), 5-IAI (15), NM-2AI (16) e 5-APDI (17)

## 5.2. Aminoindanos

As primeiras e mais estudadas substâncias entactógenas foram os derivados MDxx, originadas do núcleo anfetamínico, como a MDMA. No entanto, existem outros tipos de substâncias reconhecidas como entactógenas quimicamente distintas.

Uma das classes de substâncias desse tipo são os aminoindanos. Como o nome sugere, são estruturalmente semelhantes ao anel indólico, porém de característica não aromática e ausência do nitrogênio no anel pentamérico conjugado (Figura 6). Essas moléculas foram desenvolvidas por David Nichols na década de 90, como protótipos a serem usados em ensaios farmacológicos. Entre elas, estão o MDAI (5,6-metilenodioxo-2-aminoindano) (13, Figura 6) e o MDMAI (5,6-metilenodioxo-N-metil-2-aminoindano) (14, Figura 6), sendo que o MDMAI pode ser considerado um análogo cíclico da MDMA (12, Figura 4).

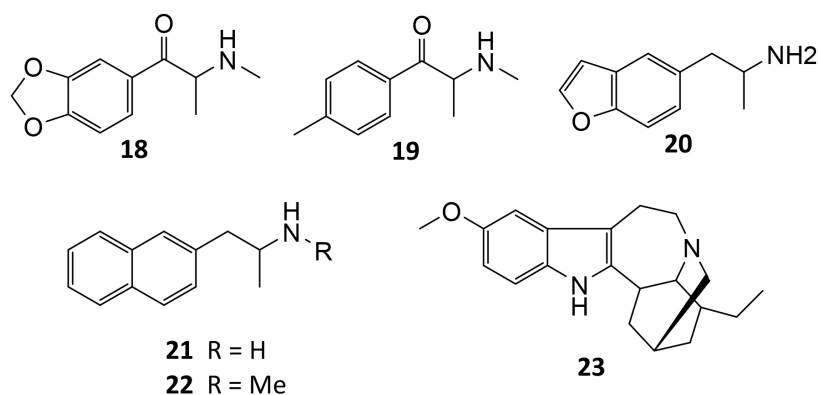
Estas moléculas têm atividade liberadora de serotonina, de forma altamente seletiva e destacaram-se por não apresentarem neurotoxicidade serotoninérgica, ao contrário de muitos outros protótipos similares. Convenientemente, também apresentam atividade entactógena.<sup>52</sup>

Outra molécula da classe dos aminoindanos é o 5-IAI (5-iodo-2-aminoindano) (15, Figura 6), que também possui

atividade entactógena, porém apresenta uma característica estrutural distinta: a substituição metilenodioxo por um átomo de iodo, não tendo relação estrutural direta com o núcleo MDxx. O 5-IAI apresenta, ao contrário dos outros aminoindanos, atividade não seletiva, promovendo a liberação de serotonina, dopamina e noradrenalina. Além disso, apresentou certo nível de neurotoxicidade serotoninérgica.<sup>53</sup>

O NM-2-AI (N-metil-2-aminoindano) (16, Figura 6) é outro aminoindano que independe do núcleo MDxx para sua atividade entactógena. Ao contrário do 5-IAI (15, Figura 6), é altamente seletivo em sua atividade liberadora de serotonina e não apresenta neurotoxicidade.<sup>52</sup> De fato, estruturalmente, é um análogo cíclico da metanfetamina.

O 5-APDI (5-(2-aminopropil)-2,3-diidro-1H-indano) (17, Figura 6) é uma substância análoga aos aminoindanos anteriores, porém, devido ao retroisosterismo no anel indano, a cadeia etilamina encontra-se ligada ao anel aromático. O 5-APDI é uma substância entactógena que também possui atividade liberadora não-seletiva de potência decrescente sobre a serotonina, noradrenalina e dopamina respectivamente.<sup>54</sup> Assim como outros protótipos, é vendido como *designer drug* devido aos seus efeitos similares aos MDxx clássicos.



**Figura 7.** Estruturas químicas da MDMC/metilona (18), mefedrona (19), 5-APB (20), naftilisopropilamina (21), metilnaftamina (22), e ibogaína (23).

### 5.3. Catinonas

Diversas substâncias classificadas quimicamente como catinonas possuem atividade entactógena, como a MDMC (3,4-metilenodioxo-N-metilcatinona) (18, Figura 7) e MDEC (3,4-metilenodioxo-N-etilcatinona), também conhecidas como metilona e etilona, respectivamente. É interessante notar que ambas derivam do núcleo MDxx, sendo a MDMC uma análoga muito próxima da própria MDMA, porém com um substituinte carbonila no carbono  $\beta$ , caracterizando a função catinona.

No entanto, existem outras catinonas entactógenas que não possuem o núcleo MDxx. A mais relevante é a mefedrona (19, Figura 7) - conhecida informalmente como “sais de banho” - uma droga psicoativa que foi muito difundida pelos seus efeitos descritos como similares aos da MDMA e da cocaína, e potencialmente mais aditiva que esta última.<sup>55</sup> A toxicidade e o risco do uso dessa substância já foram bem estabelecidos,<sup>56</sup> porém, é interessante notar que do ponto de vista estrutural a atividade entactógena é mantida mesmo sem o núcleo MDxx

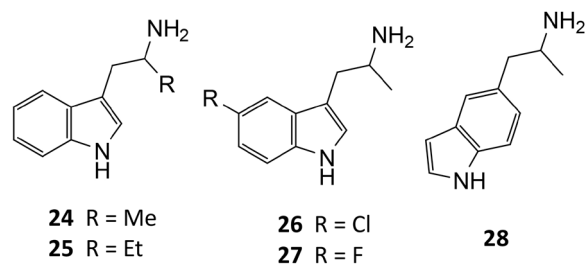
### 5.4. Outros compostos

Outros tipos de sistemas cíclicos foram empregados em substituição ao núcleo MDxx, mantendo-se a atividade entactógena. Brevemente, podem ser citados os derivados do benzofurano, como o 5-APB (5-(2-aminopropil)-benzofurano) (20, Figura 7), os derivados do naftaleno, como a naftilisopropilamina (21, Figura 7) e ainda a metilnaftamina (22, Figura 7).<sup>54</sup>

A naftilisopropilamina (21, Figura 7) é um fármaco experimental desde 2007 para o tratamento de dependência alcoólica e de estimulantes, com mecanismo liberador de serotonina, noradrenalina e dopamina.<sup>57</sup> Um paralelo interessante pode ser delineado com a ibogaína (23, Figura 7), um alcaloide natural estudado para tratar a dependência. Nota-se que a estrutura da ibogaína é muito mais impedida estericamente e rígida ao redor do nitrogênio do anel tetraidroazepina, possuindo um perfil mais compatível com inibidor competitivo ou antagonista.

A ibogaína é descrita como um inibidor da recaptação da serotonina.<sup>58</sup>

Substâncias sintéticas análogas das indolaminas psicodélicas, como a  $\alpha$ -metiltriptamina (AMT) (24, Figura 8) e a  $\alpha$ -etiltriptamina (AET) (25, Figura 8), foram desenvolvidas na década de 60 como fármacos antidepressivos, porém rapidamente retirados do mercado devido aos efeitos colaterais observados: agranulocitose idiossincrática e neurotoxicidade serotoninérgica. No entanto, a AET evidenciou uma atividade entactógena mais pronunciada, e também menor atividade estimulante e alucinógena comparada à AMT.<sup>39</sup>



**Figura 8.** Estruturas químicas da AMT (24), AET (25), 5-cloro-AMT (26), 5-fluoro-AMT (27) e 5-IT / 5-API (28).

Outros derivados indólicos incluem análogos da própria AMT, como a 5-cloro-AMT (26, Figura 8) e a 5-fluoro-AMT (27, Figura 8). Estas substâncias agem como liberadores de serotonina, noradrenalina e dopamina, mas também como agonistas do receptor 5-HT<sub>2A</sub>. A 5-fluoro-AMT em particular, parece ter uma ação como inibidora potente e seletiva da enzima MAO-A, tornando-a potencialmente perigosa.<sup>59</sup> Em contraste, a 5-cloro-AMT foi investigada como potencial tratamento da dependência de cocaína.<sup>60</sup> Aqui também é interessante destacar a analogia estrutural do grupo indolamina dessa substância com a ibogaína (23, Figura 7)

Um derivado indólico com posição distinta das demais indolaminas, similar ao que ocorre com 5-APDI (17, Figura 6) em relação aos aminoindanos, é o 5-IT, ou 5-API (5-(2-aminopropil)-indol) (28, Figura 8). Devido à posição inversa da substituição no anel indólico, o 5-IT parece não ser agonista das vias serotoninérgicas relacionadas a efeitos



alucinógenos, mas possui maior atividade estimulante devido à preservação do núcleo feniletilamina em sua estrutura.<sup>39</sup> No entanto, a característica entactógena é preservada, o que suporta a hipótese de Nichols (1986)<sup>42</sup> sobre a diferenciação dos efeitos alucinógenos e entactógenos.

## 6. Toxicidade

O perfil de toxicidade das substâncias psicodélicas da classe das indolaminas e dos diversos tipos de entactógenos parece ser bem variável. A psilocibina, por exemplo, mostrou-se uma substância bem tolerada nos ensaios realizados para averiguar seu potencial terapêutico, sem efeitos colaterais severos e, em pequenas doses, com baixos efeitos alucinógenos.<sup>19–21,24</sup> Porém esses achados não podem ser transpostos ao perfil da psilocibina quanto usada recreativamente.<sup>61</sup> Substâncias como a LSD que possuem diversos mecanismos monoaminérgicos e maior potencial alucinógeno<sup>31</sup> parecem ter uma janela de segurança mais estreita, dose-dependente, especialmente devido à dificuldade no controle dos efeitos alucinógenos, havendo a necessidade de monitoramento e supervisão.<sup>17,62,63</sup>

A DMT, quando administrada na preparação da Ayahuasca, parece causar efeitos adversos gastrointestinais e alteração cardiovascular. No entanto, casos de intoxicações potencialmente letais ou alterações comportamentais graves são muito raros.<sup>64</sup> A DET, por sua atividade independente da administração concomitante de inibidores da MAO, pode ser considerada potencialmente mais perigosa. Essa característica é paralela ao aumento do efeito alucinógeno.<sup>39</sup>

Sobre os entactógenos, a MDMA parece ser bem tolerada como a psilocibina, dadas as devidas condições de monitoramento e controle de dose.<sup>42,48,49,65</sup> No entanto, em situações de uso recreativo onde essas condições estão ausentes, ainda apresenta um perfil de toxicidade que seria incompatível com a aplicação clínica.<sup>66</sup> Algumas substâncias como AMT, AET e 5-IAI apresentam riscos estabelecidos, especialmente relacionados à neurotoxicidade serotoninérgica.<sup>39,53,67</sup> No entanto, outras substâncias similares como o NM-2-AI, MDAI e o MDMAI foram desenvolvidas com certo sucesso, nas quais a neurotoxicidade está ausente.<sup>52</sup>

Algumas substâncias, como a mefedrona, podem ser claramente admitidas como não-seguras,<sup>55</sup> reforçando a necessidade da elucidação adequada do padrão de toxicidade. A mefedrona é uma droga de abuso popular com efeitos colaterais graves e pode ser vista como exemplo de uma substância entactógena cujas propriedades devem ser evitadas no planejamento de novos protótipos.

## 7. Considerações Finais

A partir dos dados apresentados pode-se conceber que pela aplicação do planejamento racional seria possível

buscar novas moléculas com reduzidos efeitos alucinógenos mas com efeitos secundários mais intensos, similares aos entactógenos além de se compreender a contribuição dos grupos químicos nos aspectos terapêuticos das indolaminas.

Aminas psicodélicas e entactógenos possuem determinadas conexões em termos de mecanismo de ação. Nesse sentido, a aproximação das estruturas moleculares das duas classes, indolaminas psicodélicas e entactógenos, torna-se uma possibilidade atraente. Ao se demonstrar o efeito entactógeno em substâncias que não possuem o núcleo MDxx, existe a possibilidade de reduzir os efeitos adversos como a neurotoxicidade serotoninérgica e o potencial alucinógeno por meio de design molecular. As indolaminas estruturalmente simples como a triptamina poderiam ser convertidas em entactógenos com pequenas alterações moleculares, abrindo-se possibilidades para o desenvolvimento de novos protótipos pela incorporação de aspectos de ambas as classes na busca de substâncias melhores e mais adequadas à promissora área da psicoterapia psicodélica/entactógena no tratamento de transtornos depressivos e ansiosos.

## Referências Bibliográficas

1. Association, A. P.; Force, A. P. A.; *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*, 5a. ed, American Psychiatric Association: Arlington, 2013.
2. Reiff, C. M.; Richman, E. E.; Nemeroff, C. B.; Carpenter, L. L.; Widge, A. S.; Rodriguez, C. I.; Kalin, N. H.; McDonald, W. M.; Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *American Journal of Psychiatry* **2020**, *177*, 391. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Lima, M. E. D.; Silva, I. S.; Desmarais, M. de O. L.; de Oliveira, T. C. de; Moreira, Davyson de Lima Valverde, A. L.; Um Panorama de Alcaloides Derivados do Triptofano e Sua Potencial Ação Antidepressiva. *Revista Virtual de Química* **2021**, *13*, 1100. [[Crossref](#)]
4. de Gregorio, D.; Aguilar-Valles, A.; Preller, K. H.; Heifets, B. D.; Hibicke, M.; Mitchell, J.; Gobbi, G.; Hallucinogens in mental health: Preclinical and clinical studies on LSD, psilocybin, MDMA, and ketamine. *Journal of Neuroscience* **2021**, *41*, 891. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Schildkraut, J. J.; The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry* **1965**, *122*, 522. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Van Praag, H. M.; A critical investigation of the significance of monoamine oxidase inhibition as a therapeutic principle in the treatment of depression. *Utrecht: Thesis* **1962**.
7. Copen, A.; The biochemistry of affective disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **1967**, *113*, 1237. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Van Praag, H. M.; Korf, J.; Cerebral Monoamines and Depression: An Investigation With the Probenecid Technique. *Archives of General Psychiatry* **1973**, *28*, 827. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Willner, P.; Muscat, R.; Papp, M.; Chronic mild stress-induced anhedonia: A realistic animal model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **1992**, *16*, 525. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

10. Stahl, S. M.; *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*, 3.ed. Cambridge University Press: Cambridge, 2008.
11. Moriguchi, S.; Takamiya, A.; Noda, Y.; Horita, N.; Wada, M.; Tsugawa, S.; Plitman, E.; Sano, Y.; Tarumi, R.; ElSalhy, M.; Katayama, N.; Ogyu, K.; Miyazaki, T.; Kishimoto, T.; Graff-Guerrero, A.; Meyer, J. H.; Blumberger, D. M.; Daskalakis, Z. J.; Mimura, M.; Nakajima, S.; Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Molecular Psychiatry* **2019**, *24*, 952. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Dwivedi, Y.; Brain-derived neurotrophic factor: Role in depression and suicide. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* **2009**, *5*, 433. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Luscher, B.; Shen, Q.; Sahir, N.; The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry* **2011**, *16*, 383. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Sandberg, F.; LSD —Mein sorgenkind. *Journal of Ethnopharmacology* **1981**, *4*, 244. [[Crossref](#)]
15. Bush, A. K.; Johnson, W. C.; L.S.D. 25 as an aid in psychotherapy: preliminary report of a new drug. *Diseases of the nervous system* **1950**, *11*, 241. [[PubMed](#)]
16. Sandison, R. A.; Spencer, A. M.; Whitelaw, J. D.; The therapeutic value of lysergic acid diethylamide in mental illness. *The Journal of mental science* **1954**, *100*, 491. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. W., D. M.; Grinspoon, L.; Bakalar, J. B.; Winkelman, M.; Andritzky, W.; Forte, R.; Psychedelic Drugs Reconsidered. *Journal for the Scientific Study of Religion* **1999**, *38*, 192. [[Crossref](#)]
18. Stevens, J.; *Storming Heaven: Lsd and the American Dream*. Perennial Library: New York, 1987.
19. Griffiths, R. R.; Johnson, M. W.; Carducci, M. A.; Umbricht, A.; Richards, W. A.; Richards, B. D.; Cosimano, M. P.; Klinedinst, M. A.; Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology* **2016**, *30*, 1181. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Ross, S.; Bossis, A.; Guss, J.; Agin-Liebes, G.; Malone, T.; Cohen, B.; Mennenga, S. E.; Belsler, A.; Kalliontzi, K.; Babb, J.; Su, Z.; Corby, P.; Schmidt, B. L.; Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology* **2016**, *30*, 1165. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Carhart-Harris, R. L.; Bolstridge, M.; Rucker, J.; Day, C. M. J.; Erritzoe, D.; Kaelen, M.; Bloomfield, M.; Rickard, J. A.; Forbes, B.; Feilding, A.; Taylor, D.; Pilling, S.; Curran, V. H.; Nutt, D. J.; Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry* **2016**, *3*, 619. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Carhart-Harris, R. L.; Bolstridge, M.; Day, C. M. J.; Rucker, J.; Watts, R.; Erritzoe, D. E.; Kaelen, M.; Giribaldi, B.; Bloomfield, M.; Pilling, S.; Rickard, J. A.; Forbes, B.; Feilding, A.; Taylor, D.; Curran, H. V.; Nutt, D. J.; Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology* **2018**, *235*, 399. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Hendricks, P. S.; Thorne, C. B.; Clark, C. B.; Coombs, D. W.; Johnson, M. W.; Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *Journal of Psychopharmacology* **2015**, *29*, 280. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Moreno, F. A.; Wiegand, C. B.; Taitano, E. K.; Delgado, P. L.; Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* **2006**, *67*, 1735. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Roseman, L.; Nutt, D. J.; Carhart-Harris, R. L.; Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Frontiers in Pharmacology* **2018**, *8*, 974. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Watts, R.; Day, C.; Krzanowski, J.; Nutt, D.; Carhart-Harris, R.; Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Journal of Humanistic Psychology* **2017**, *57*, 520. [[Crossref](#)]
27. Lyons, T.; Carhart-Harris, R. L.; Increased nature relatedness and decreased authoritarian political views after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology* **2018**, *32*, 811. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Lowe, H.; Toyang, N.; Steele, B.; Valentine, H.; Grant, J.; Ali, A.; Ngwa, W.; Gordon, L.; The therapeutic potential of psilocybin. *Molecules* **2021**, *26*, 2948. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. de Osório, F. L.; Sanches, R. F.; Macedo, L. R.; dos Santos, R. G.; Maia-De-Oliveira, J. P.; Wichert-Ana, L.; de Araujo, D. B.; Riba, J.; Crippa, J. A.; Hallak, J. E.; Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A preliminary report. *Revista Brasileira de Psiquiatria* **2015**, *41*, 891. [[Crossref](#)]
30. Palhano-Fontes, F.; Barreto, D.; Onias, H.; Andrade, K. C.; Novaes, M. M.; Pessoa, J. A.; Mota-Rolim, S. A.; Osório, F. L.; Sanches, R.; Dos Santos, R. G.; Tófoli, L. F.; De Oliveira Silveira, G.; Yonamine, M.; Riba, J.; Santos, F. R.; Silva-Junior, A. A.; Alchieri, J. C.; Galvão-Coelho, N. L.; Lobão-Soares, B.; Hallak, J. E. C.; Arcoverde, E.; Maia-De-Oliveira, J. P.; Araújo, D. B.; Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine* **2019**, *49*, 655. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Passie, T.; Seifert, J.; Schneider, U.; Emrich, H. M.; The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology* **2002**, *7*, 357. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Coull, J. T.; Cheng, R. K.; Meck, W. H.; Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology* **2011**, *36*, 3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Canal, C. E.; Da Silva, U. B. O.; Gresch, P. J.; Watt, E. E.; Sanders-Bush, E.; Airey, D. C.; The serotonin 2C receptor potently modulates the head-twitch response in mice induced by a phenethylamine hallucinogen. *Psychopharmacology* **2010**, *209*, 163. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Strassman, R. J.; Human psychopharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Behavioural Brain Research* **1995**, *73*, 121. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Halberstadt, A. L.; Geyer, M. A.; Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens.

- Neuropharmacology* **2011**, *61*, 364. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Domínguez-Clavé, E.; Soler, J.; Elices, M.; Pascual, J. C.; Álvarez, E.; de la Fuente Revenga, M.; Friedlander, P.; Feilding, A.; Riba, J.; Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Research Bulletin* **2016**, *126*, 89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  37. Shen, H.-W.; Jiang, X.-L.; C. Winter, J.; Yu, A.-M.; Psychedelic 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine: Metabolism, Pharmacokinetics, Drug Interactions, and Pharmacological Actions. *Current Drug Metabolism* **2011**, *11*, 659. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  38. Callaway, J. C.; McKenna, D. J.; Grob, C. S.; Brito, G. S.; Raymon, L. P.; Poland, R. E.; Andrade, E. N.; Andrade, E. O.; Mash, D. C.; Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *Journal of Ethnopharmacology* **1999**, *65*, 243. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  39. Shulgin, A. T.; Shulgin, A.; *Tihkal : The Continuation* Transform Press: Berkeley, CA, 1997.
  40. Gouzoulis-Mayfrank, E.; Differential actions of an entactogen compared to a stimulant and a hallucinogen in healthy humans. *Heffter Review of Psychedelic Research* **2001**, *2*, 64. [[Crossref](#)]
  41. Adamson, S.; Metzner, R.; Catell, P.; Through the Gateway of the Heart: Accounts of Experiences with MDMA and Other Empathogenic Substances. *American Journal of Psychiatry* **2013**, *177*, 391. [[Crossref](#)]
  42. Nichols, D. E.; Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. identification of a new therapeutic class: Entactogens. *Journal of Psychoactive Drugs* **1986**, *18*, 305. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  43. Shulgin, A. T.; *Psychotomimetic Drugs: Structure-Activity Relationships* Plenum Press: New York, 1978.
  44. Peroutka, S. J.; Newman, H.; Harris, H.; Subjective effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology* **1988**, *1*, 273. [[PubMed](#)]
  45. Liester, M. B.; Grob, C. S.; Bravo, G. L.; Walsh, R. N.; Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxyamphetamine use. *Journal of Nervous and Mental Disease* **1992**, *180*, 345. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  46. Greer, G.; Tolbert, R.; Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *Journal of Psychoactive Drugs* **1986**, *18*, 319. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  47. Riedlinger, T. J.; Riedlinger, J. E.; Psychedelic and entactogenic drugs in the treatment of depression. *Journal of Psychoactive Drugs* **1994**, *26*, 41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  48. Wagner, M. T.; Mithoefer, M. C.; Mithoefer, A. T.; MacAulay, R. K.; Jerome, L.; Yazar-Klosinski, B.; Doblin, R.; Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology* **2017**, *31*, 967. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  49. Grinspoon, L.; Bakalar, J. B.; Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *American Journal of Psychotherapy* **1986**, *40*, 393. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  50. Mithoefer, M. C.; Grob, C. S.; Brewerton, T. D.; Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: Psilocybin and MDMA. *The Lancet Psychiatry* **2016**, *3*, 481. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  51. Tullis, P.; How ecstasy and psilocybin are shaking up psychiatry. *Nature* **2021**, *589*, 506. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  52. Nichols, D. E.; Brewster, W. K.; Johnson, M. P.; Oberlender, R.; Riggs, R. M.; Nonneurotoxic tetralin and indan analogs of 3,4-(methylenedioxy)amphetamine (MDA). *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33*, 703. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  53. Johnson, M. P.; Conarty, P. F.; Nichols, D. E.; [3H] Monoamine releasing and uptake inhibition properties of 3,4-methylenedioxyamphetamine and p-chloroamphetamine analogues. *European Journal of Pharmacology* **1991**, *200*, 9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  54. Monte, A. P.; Marona-Lewicka, D.; Cozzi, N. V.; Nichols, D. E.; Synthesis and Pharmacological Examination of Benzofuran, Indan, and Tetralin Analogues of 3,4-(Methylenedioxy)amphetamine. *Journal of Medicinal Chemistry* **1993**, *36*, 3700. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  55. Winstock, A. R.; Mitcheson, L. R.; Deluca, P.; Davey, Z.; Corazza, O.; Schifano, F.; Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction* **2011**, *106*, 154. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  56. Pantano, F.; Tittarelli, R.; Mannocchi, G.; Pacifici, R.; di Luca, A.; Busardò, F. P.; Marinelli, E.; Neurotoxicity Induced by Mephedrone: An up-to-date Review. *Current Neuropharmacology* **2016**, *15*, 738. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  57. Rothman, R. B.; Blough, B. E.; Baumann, M. H.; Dual dopamine/serotonin releasers as potential medications for stimulant and alcohol addictions. *American Association of Pharmaceutical Scientists* **2007**, *9*, 311. [[Crossref](#)]
  58. Koenig, X.; Hilber, K.; The anti-addiction drug ibogaine and the heart: A delicate relation. *Molecules* **2015**, *20*, 2208. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  59. Kim, S. K.; Toyoshima, Y.; Arai, Y.; Kinemuchi, H.; Tadano, T.; Oyama, K.; Satoh, N.; Kisara, K.; Inhibition of monoamine oxidase by two substrate-analogues, with different preferences for 5-hydroxytryptamine neurons. *Neuropharmacology* **1991**, *30*, 329. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  60. Banks, M. L.; Bauer, C. T.; Blough, B. E.; Rothman, R. B.; Partilla, J. S.; Baumann, M. H.; Stevens Negus, S.; Abuse-related effects of dual dopamine/serotonin releasers with varying potency to release norepinephrine in male rats and rhesus monkeys. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* **2014**, *22*, 274. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  61. Studerus, E.; Komater, M.; Hasler, F.; Vollenweider, F. X.; Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: A pooled analysis of experimental studies. *Journal of Psychopharmacology* **2011**, *25*, 1434. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  62. Gasser, P.; Holstein, D.; Michel, Y.; Doblin, R.; Yazar-Klosinski, B.; Passie, T.; Brenneisen, R.; Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *Journal of Nervous and Mental Disease* **2014**, *202*, 513. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
  63. Nichols, D. E.; Grob, C. S.; Is LSD toxic? *Forensic Science International* **2018**, *284*, 141. [[Crossref](#)]
  64. Bilhimer, M. H.; Schult, R. F.; Higgs, K. V.; Wiegand, T. J.; Gorodetsky, R. M.; Acquisto, N. M.; Acute Intoxication following Dimethyltryptamine Ingestion. *Case Reports in Emergency Medicine* **2018**, *2018*, 1. [[Crossref](#)]

65. Byock, I.; Taking Psychedelics Seriously. *Journal of Palliative Medicine* **2018**, *21*, 417. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Burgess, C.; O'Donohoe, A.; Gill, M.; Agony and ecstasy: A review of MDMA effects and toxicity. *European Psychiatry* **2000**, *15*, 287. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Johnson, M. P.; Huang, X.; Nichols, D. E.; Serotonin neurotoxicity in rats after combined treatment with a dopaminergic agent followed by a nonneurotoxic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) analogue. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **1991**, *40*, 915. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]