

Compostos presentes em drogas como o LSD têm potencial para tratar depressão, ansiedade e outros distúrbios mentais. Estudos recentes mostram bons resultados em testes com substâncias similares que não causam efeitos alucinógenos

Avanços no uso médico de psicodélicos

» PALOMA OLIVETO

Nos últimos anos, cientistas têm apostado no uso de psicodélicos para o tratamento de doenças como dependência química, depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático resistentes aos tratamentos tradicionais. Os efeitos alucinógenos dessas drogas, porém, continuam sendo uma preocupação. Por isso, muitas equipes de pesquisa buscam princípios ativos com o mesmo potencial de substâncias como LSD e psilocibina (o “chá de cogumelo”), mas que não provoquem alterações no estado de consciência.

Em um estudo publicado, ontem, na revista *Science*, cientistas da China relataram a descoberta de um análogo dos psicodélicos que não é alucinógeno. Realizada com camundongos, a pesquisa pode, segundo o artigo, servir de base para a estrutura de medicamentos antidepressivos e ansiolíticos mais eficazes e seguros. “Os psicodélicos já mostraram efeitos terapêuticos potenciais em ensaios clínicos anteriores. Mas as alucinações, definitivamente, restringem seu uso potencial. Agora, contudo, drogas não alucinógenas podem resolver esse problema”, diz Sheng Wang, bioquímico da Academia Chinesa de Ciências e autor sênior do artigo.

O estudo concentrou-se no 5-HT 2a Rm, que é um receptor da serotonina, o neurotransmissor que modula a maioria dos processos comportamentais em humanos e, entre outras coisas, promove a sensação de bem-estar. A carência dessa substância está associada a distúrbios mentais como a depressão e a ansiedade. Já se demonstrou que psicodélicos alucinógenos atuam nesse receptor, provocando efeitos rápidos e duradouros. Ao mesmo tempo, não se sabe se são justamente as alucinações que promovem o efeito terapêutico bem-sucedido.

No estudo, a equipe, formada por pesquisadores da Universidade Tecnológica de Shanghai e da Academia Chinesa de Ciências, testaram, em camundongos, a droga IHCH-7113, projetada por eles a partir da análise de estruturas cristalinas (a organização geométrica dos átomos) do receptor 5-HT 2aR ligado ao LSD, à psilocina, à serotonina produzida naturalmente e a uma lisurida (composto antidepressivo) psicodélica não alucinógena.

Ao analisar a forma como essas substâncias se unem ao receptor, os cientistas observaram uma segunda via não descrita anteriormente da ligação entre ele e a psilocina. Essas observações levaram à projeção de um novo psicodélico que, embora produzisse, nos camundongos, os efeitos antidepressivos verificados quando os animais foram tratados com LSD e com o princípio ativo do cogumelo *Psilocybe cubensis*, não promoveu efeitos alucinógenos.

Segundo os autores, o estudo demonstrou que as substâncias por trás das alucinações participam do processo químico que promove a atividade antidepressiva. Contudo, também é possível reproduzir esse resultado sem a necessidade de compostos alucinógenos, o que abre caminho para a exploração de psicodélicos sem os efeitos colaterais potenciais do LSD e da psilocina.

“Nossas descobertas fornecem uma base sólida para o design de antidepressivos não alucinógenos seguros e eficazes, com ação rápida”, afirma Wang. O cientista, porém, ressalta que esse é um estudo em fase inicial. “Deve-se ressaltar que os compostos relatados nesse trabalho não são medicamentos aprovados, e mais estudos pré-clínicos e clínicos são necessários para verificar a segurança e os efeitos antidepressivos em humanos.”

Ibogaína

Outras equipes científicas têm conseguido resultados satisfatórios em testes com psicodélicos não alucinógenos. Na Universidade da Califórnia, campus de Santa Cruz, pesquisadores formularam um novo composto, análogo à ibogaína, uma planta africana que produz alucinações, é extremamente tóxica e, em testes com camundongos, reverte rapidamente os efeitos do estresse. Essa raiz é considerada promissora em tratamentos psicoterápicos, especialmente em dependentes químicos, mas causa fortes arritmias cardíacas, além de ser muito alucinógena.

Na instituição californiana, Yi Zuo, professora de biologia molecular e celular, testou a tabernanthalol (TBG), o análogo não alucinógeno e atóxico da ibogaína, desenvolvido previamente por Zuo e David Oslon, do campus de Davis da universidade. Em 2020, a dupla descreveu, na revista *Nature*, que a droga agiu como



Para saber mais

Não é uma panaceia

“Precisamos de muito mais dados antes que tratamentos com psicodélicos possam ser considerados prontos para uso fora de estudos cuidadosamente controlados. Em particular, ainda não sabemos quais tipos de pacientes e quais tipos de depressão podem ser mais adequadas para esses medicamentos. Também não sabemos quanto tempo os benefícios

duram e se, ou com que frequência, os tratamentos precisarão ser repetidos. Psicodélicos não são uma panaceia e não substituirão os tratamentos existentes para a depressão, mas podem se tornar uma das opções para os pacientes no futuro.”

Antony Cleare, professor de psicofarmacologia do King's College de Londres

antidepressivo e também ajudou a reduzir a dependência química em camundongos. Agora, o novo estudo, divulgado na *Molecular Psychiatry*, demonstrou os efeitos da TBG em ratos submetidos a estressores leves e imprevisíveis por um período de vários dias.

Zuo explica que, no nível comportamental, o estresse causa aumento da ansiedade, déficits no processamento sensorial e redução da flexibilidade na tomada de decisões. No cérebro, o fenômeno interrompe as conexões entre os neurônios e altera o circuito neuronal, resultando em um desequilíbrio

entre excitação e inibição.

Com uma única dose de TBG, os pesquisadores conseguiram corrigir tanto os problemas de comportamento induzidos pelas situações estressantes, como ansiedade, quanto os cerebrais: a droga promoveu o crescimento das ligações neuronais e restaurou os circuitos interrompidos pelo estresse. “Foi muito surpreendente que um único tratamento com uma dose baixa tenha levado a efeitos tão dramáticos em um dia”, diz. Zuo “Incrivelmente, o TBG reverteu todos os efeitos do estresse.” A substância, porém, ainda não foi testada em humanos.

COVID-19

Superimunidade após vacina e infecção

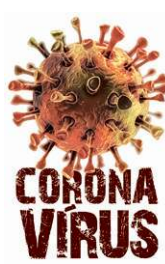
Um estudo da Universidade de Ciências e Saúde de Oregon (OHSU), nos EUA, mostra que a combinação da vacinação mais infecção sintomática por covid-19 fornece uma “superimunidade” contra o Sars-CoV-2. O artigo, publicado na revista *Science Immunology*, não sugere que se contraia o vírus propositalmente para reforçar o sistema imunológico e ressalta a importância de se vacinar.

Os pesquisadores recrutaram 104 voluntários, todos funcionários da OHSU vacinados com a vacina da Pfizer, e os dividiram em três grupos: 42 vacinados sem

infecção, 31 vacinados após uma infecção e 31 que foram infectados após a vacinação. Controlando idade, sexo e tempo de vacinação e contaminação, os pesquisadores coletaram amostras de sangue de cada participante e, em um laboratório, expuseram o material a três variantes do Sars-CoV-2 vivo. Ambos os grupos com imunidade híbrida geraram maiores níveis de imunidade, em comparação com o que foi vacinado sem infecção. A resposta imune medida no soro sanguíneo revelou anticorpos pelo menos 10 vezes mais abundantes e potentes do que a gerada apenas

pela vacinação.

O estudo foi conduzido antes do surgimento da variante ômicron, mas os cientistas esperam que as reações imunológicas híbridas sejam semelhantes com a cepa altamente transmissível. “A probabilidade de se contrair infecções é alta porque há muito vírus ao nosso redor agora”, diz Fikadu Tafesse, professor-assistente de microbiologia molecular e imunologia na instituição americana. “Mas o melhor que temos a fazer é nos vacinar. Se o vírus vier, teremos



um caso mais brando e acabaremos adquirindo essa superimunidade.”

Com a variante ômicron altamente contagiosa circulando em todo o mundo, as descobertas sugerem também que cada infecção sintomática aproxima a pandemia do fim. Com o tempo, o vírus se deparará com um conjunto cada vez maior de imunidade humana, disseram os autores, em comunicado. “Esses resultados, combinados com nosso trabalho anterior, apontam para um momento em que o Sars-CoV-2

» HIV: começam testes com vacina de RNA

As primeiras doses de uma vacina contra a aids usando RNA mensageiro, tecnologia que foi usada, pela primeira vez, contra a covid-19, foram administradas em humanos. O projeto é resultado de uma parceria entre a empresa de biotecnologia americana Moderna e a International Aids Vaccine Initiative. Na fase 1 do ensaio clínico, 56 adultos saudáveis sem HIV receberão a fórmula protetiva. O objetivo dessa etapa é avaliar se há a produção do anticorpo bnAb, capaz de atuar contra as inúmeras variantes circulantes do HIV. “Serão necessários outros antígenos para guiar o sistema imunológico no caminho certo, mas essa combinação de aplicação e reforço pode ser o primeiro componente-chave de um potencial esquema de vacina contra o HIV”, disse David Diemert, cientista principal do estudo na George Washington University, um dos polos da pesquisa

pode se tornar uma infecção endêmica principalmente leve, como uma infecção sazonal do trato

respiratório, em vez de uma pandemia mundial”, afirmou Marcel Curlin, coautor sênior.