

## **Acidente vascular encefálico isquêmico secundário ao uso de dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e acometimento do lobo frontal, manifestando síndrome da desinibição – Relato de caso**

Ischemic stroke secondary to the use of lysergic acid diethylamide (LSD) and frontal lobe involvement, manifesting disinhibition syndrome – Case report

Accidente cerebrovascular isquémico secundario al uso de dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y compromiso del lóbulo frontal, manifestando síndrome de desinhibición – Reporte de caso

Recebido: 28/06/2022 | Revisado: 15/07/2022 | Aceito: 16/07/2022 | Publicado: 23/07/2022

### **Soraya Souto da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2679-7700>  
Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil  
E-mail: sorayasouto@gmail.com

### **Danillo Bezerra Laranjeira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2626-2530>  
Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil  
E-mail: danillo\_laranjeira@hotmail.com

### **Ketlyn de Oliveira Cruz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2364-1903>  
Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil  
E-mail: ketlyn\_cruz@hotmail.com

### **Lenon Barros Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6168-204X>  
Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil  
E-mail: lenon\_barros@hotmail.com

### **Klender Luiz Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4734-3038>  
Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil  
E-mail: klendeer@gmail.com

### **Juliana Pontes Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1853-5092>  
Fundação Hospital Adriano Jorge, Brasil  
E-mail: julyponteslima@gmail.com

### **William Leal dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6260-944X>  
Hospital Universitário Getúlio Vargas, Brasil  
E-mail: william.leal01@gmail.com

### **Wilson de Oliveira Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4328-2541>  
Universidade Federal do Amazonas, Brasil  
E-mail: wofilho21@yahoo.com.br

### **Resumo**

Relato de caso clínico de paciente que sofreu acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) após abuso do uso de Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD), apresentando síndrome da desinibição. Paciente masculino de 43 anos, sem comorbidades, mas com histórico de drogadição intensa, apresentou déficit neurológico súbito após abuso do uso de LSD. Evoluiu com cefaleia de forte intensidade, seguida de síncope. Ao despertar, apresentou desvio de rima labial para direita e hemiparesia esquerda. A tomografia computadorizada de crânio descartou sangramento, hipodensidade ou edema cerebral. Foi aventada hipótese de AVCi e realizada trombólise com Alteplase após 1 hora do início dos sintomas. O paciente foi transferido para a unidade de terapia intensiva, onde observou-se um quadro de sequela na região frontal, manifesta como síndrome da desinibição, estabelecendo contato verbal inadequado e depravado, com erotização de desinibição sexual. Familiares relataram que o paciente se encontrava com personalidade irreconhecível, em comparação a antes do evento cerebral. Síndromes comportamentais causadas por AVC são raras, assim, o

acompanhamento desse caso foi relevante, pois além de não se encontrar na literatura outro caso de AVC causado por abuso de LSD, verificou-se o surgimento da síndrome da desinibição como manifestação sintomática.

**Palavras-chave:** Acidente vascular cerebral; Drogadição; Comportamento desinibido.

### Abstract

Clinical case report of a patient who suffered ischemic stroke (CVA) after abuse of lysergic acid diethylamide (LSD), presenting disinhibition syndrome. A 43-year-old male patient, without comorbidities, but with a history of severe drug addiction, presented a sudden neurological deficit after LSD abuse. Evolved with severe headache, followed by syncope. Upon awakening, he presented a deviation of the labial rhyme to the right and left hemiparesis. Cranial computed tomography ruled out bleeding, hypodensity, or cerebral edema. A stroke was hypothesized and thrombolysis with Alteplase was performed 1 hour after the onset of symptoms. The patient was transferred to the intensive care unit, where there was a picture of sequelae in the frontal region, manifested as disinhibition syndrome, establishing inappropriate and depraved verbal contact, with erotization of sexual disinhibition. Family members reported that the patient had an unrecognizable personality, compared to before the brain event. Behavioral syndromes caused by stroke are rare, thus, the follow-up of this case was relevant, since in addition to not finding another case of stroke caused by LSD abuse in the literature, the emergence of disinhibition syndrome was verified as a symptomatic manifestation.

**Keywords:** Stroke; Drug addiction; Uninhibited behavior.

### Resumen

Caso clínico de un paciente que sufrió un ictus isquémico (ACV) tras el abuso de dietilamida del ácido lisérgico (LSD), presentando síndrome de desinhibición. Paciente varón de 43 años, sin comorbilidades, pero con antecedentes de drogodependencia grave, que presenta un déficit neurológico súbito tras abuso de LSD. Evolucionó con cefalea intensa, seguida de síncope. Al despertar presenta desviación de la rima labial a hemiparesia derecha e izquierda. La tomografía computarizada de cráneo descartó sangrado, hipodensidad o edema cerebral. Se planteó la hipótesis de un ictus y se realizó trombólisis con Alteplasa 1 hora después del inicio de los síntomas. La paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos, donde presentó cuadro de secuelas en región frontal, manifestado como síndrome de desinhibición, establecimiento de contacto verbal inadecuado y depravado, con erotización de desinhibición sexual. Los familiares informaron que el paciente tenía una personalidad irreconocible, en comparación con antes del evento cerebral. Los síndromes conductuales causados por ictus son raros, por lo que el seguimiento de este caso fue relevante, ya que además de no encontrar en la literatura otro caso de ictus causado por abuso de LSD, se verificó la aparición del síndrome de desinhibición como manifestación sintomática.

**Palabras clave:** Accidente cerebrovascular; Drogadicción; Comportamiento desinhibido.

## 1. Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 275 milhões de pessoas usaram drogas no mundo no último ano, enquanto mais de 36 milhões sofreram de transtornos associados ao uso de drogas. Entre 2010 e 2019, o número de pessoas que usam drogas aumentou 22%, em parte devido ao crescimento da população mundial (UNODC, 2021). Pelos seus diferentes mecanismos de ação, são inúmeras as consequências que advêm do consumo de drogas, tendo um impacto não só na própria saúde como também no domínio social. Dentre os efeitos fisiopatológicos das drogas, destaca-se a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) (Lappin *et al.*, 2017).

O AVC é um importante problema de saúde pública, com altas taxas de mortalidade e altos níveis de incapacidade subsequente (Fang *et al.*, 2014; Sordo *et al.*, 2014). Aproximadamente 85% dos AVCs são isquêmicos e os demais são hemorrágicos (Mozaffarian *et al.*, 2016), ambos foram relatados devido ao abuso de drogas (Tsatsakis *et al.*, 2019). Existem muitas causas de acidente vascular cerebral, na população mais jovem inclui distúrbios de coagulação, dissecação da carótida e abuso de drogas ilícitas. Sendo fundamental reconhecê-lo precocemente e tratá-lo rapidamente para prevenir ou minimizar a morbidade e a mortalidade (Khaku & Tadi, 2021).

Com a prevalência do uso de drogas ilícitas maior entre os mais jovens (< 45 anos), há um risco relativo aumentado de acidente vascular cerebral associado ao uso de drogas (Putala *et al.*, 2012). No entanto, a atribuição de AVC a um mecanismo de ação de uma substância ilícita deve ser bem avaliada, visto que, por exemplo, nos consumidores crônicos pode ter uso (consciente ou não) de mais do que uma droga, incerteza de doses e constituintes do produto (estas variáveis são

dependentes de fatores externos), consumo concomitante com álcool ou ainda métodos variáveis de consumo (oral, nasal, inalação, intravenoso, intramuscular ou injeção subcutânea) (Enevoldson, 2004).

O AVC é o resultado da isquemia em uma área do cérebro. Vários mecanismos comuns foram identificados, como arritmias e cardioembolismo, hipóxia, toxicidade vascular, espasmo vascular e efeitos no mecanismo trombótico, como causas de AVC isquêmico. Para acidente vascular cerebral hemorrágico, hipertensão aguda, formação/ruptura de aneurisma e alterações semelhantes à angiite foram implicadas (Tsatsakis *et al.*, 2019).

A manifestação clínica do envolvimento do lobo frontal depende do tamanho da lesão, lado (esquerdo ou direito), profundidade e tipo de lesão. Podem ocorrer mudanças de personalidade devido à lesão no lobo frontal, mas podem ser difíceis de reconhecer devido ao seu início subagudo. O espectro clínico pode ser amplo: desde impulsividade e desinibição, até apatia, abulia ou estado amotivacional. No entanto, as síndromes comportamentais frontais causadas por AVC são raramente relatadas, portanto, ainda não está claro se um infarto do lobo frontal é realmente silencioso ou assintomático (Carretero *et al.*, 2019).

Na gama de drogas consumidas pelos doentes, as mais relevantes são a cocaína, anfetaminas, ecstasy, opióides, dietilamida de ácido lisérgico (LSD) e ainda canábis. Uma classe de drogas que pode estar associada à incidência de AVC são as alucinógenas. A dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é um alucinógeno clássico, psicoestimulante, considerada não tóxica, tendo sido usada no passado para indicações de tratamentos não aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) contra transtornos depressivos, incluindo aqueles com fobia de conversão; neurose maníaco-depressiva e depressão reativa; vício em desvio sexual compulsivo ciclótico (obsessivo) e passivo-agressivo (obsessivo); distúrbios psiconeuróticos mistos; panneuroticismo (incluindo esquizofrenia); borderline ou latente; e transtornos de personalidade (especialmente situacionais transitórios) (Hwang & Saadabadi, 2021). Embora inicialmente explorado como um tratamento psiquiátrico adjuvante, seu uso recreativo pelo público em geral persistiu e, ocasionalmente, foi associado a resultados adversos, principalmente quando a droga é tomada em condições subótimas, é capaz de produzir alterações dramáticas da consciência após doses orais de submiligrama ( $\geq 20 \mu\text{g}$ ) (Nichols & Grob, 2018).

No contexto do aumento do uso de drogas entre jovens e, portanto, do aumento do risco de acidente vascular cerebral, o presente estudo teve como objetivo relatar um caso clínico de paciente que sofreu AVC Isquêmico (AVCi) após abuso do uso de LSD, apresentando síndrome da desinibição.

## 2. Metodologia

O presente trabalho consiste em um estudo transversal - relato de caso clínico, onde os dados foram obtidos por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente através da aplicação de um Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), e registro de imagem dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido.

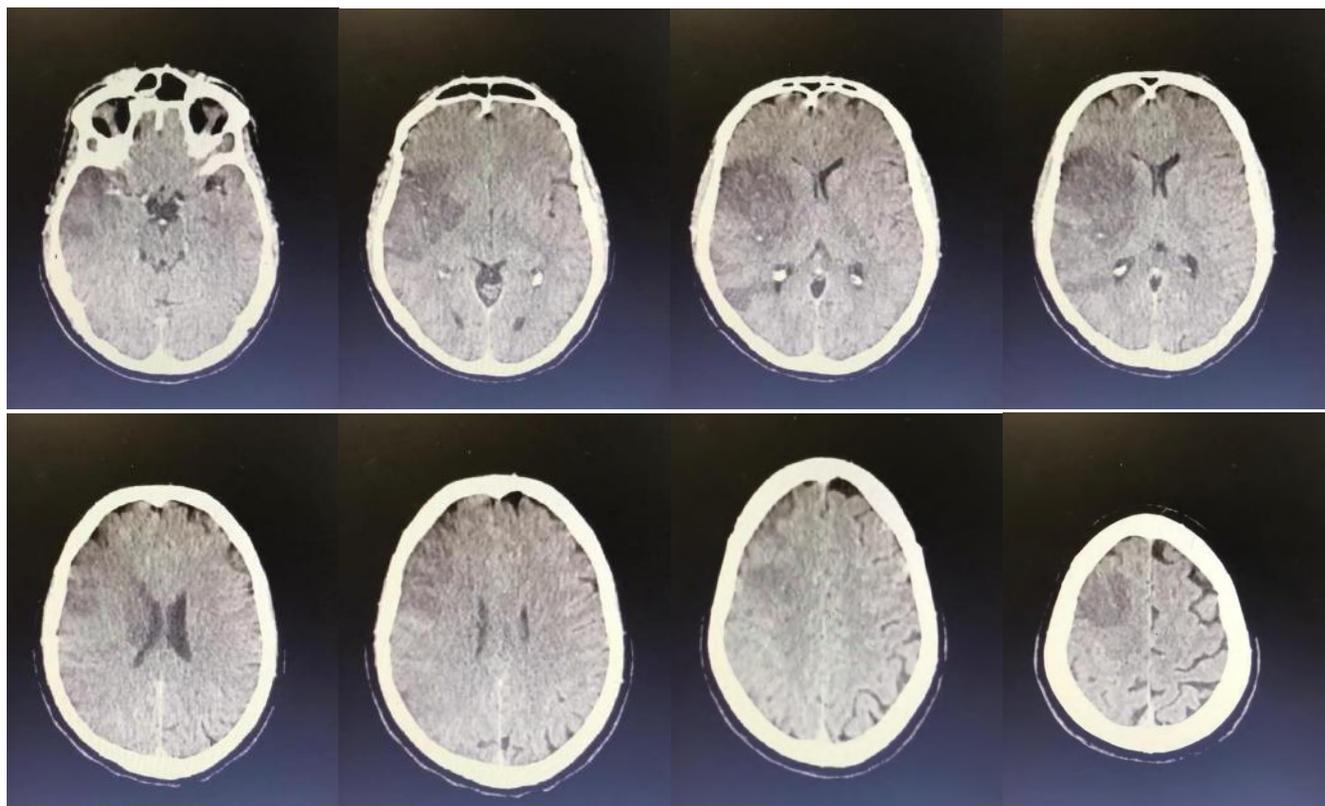
### 2.1 Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, meia idade, sem comorbidades e histórico de drogadição intensa, apresentou déficit neurológico súbito em dimídio esquerdo após abuso do uso de LSD por quatro dias seguidos. Evoluiu com cefaleia occipital de forte intensidade à direita, seguida de síncope de curta duração (aproximadamente 2 minutos). Ao despertar, apresentou desvio de rima labial para direita e hemiparesia esquerda.

Foi admitido em atendimento de emergência que realizou Tomografia Computadorizada de Crânio (TC) que descartou sangramento, hipodensidade ou edema cerebral (Figura 1). Foi aventada hipótese de AVCi e realizada trombolise com Alteplase após 1 hora do início dos sintomas.

O paciente foi transferido para leito de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI), onde observou-se um quadro de seqüela na região frontal, manifesta como síndrome da desinibição, estabelecendo contato verbal inadequado e depravado, com erotização de desinibição sexual. Familiares relataram que o paciente jamais usou tais palavras eróticas e tinha humor tímido e retraído, e que encontrava-se com personalidade irreconhecível, em comparação a antes do evento cerebral.

**Figura 1** – Imagens da Tomografia de crânio realizada em paciente diagnosticando-se AVC Isquêmico após abuso do uso de LSD.



Fonte: Autores (2022).

### 3. Resultados e Discussão

Acidentes vasculares cerebrais entre pessoas com idade inferior a 45 anos são muito menos comuns do que em grupos etários mais velhos, mas têm mortalidade e morbidade significativas (Lappin *et al.*, 2017; Lappin & Darke, 2021), no entanto, como visto no caso em contexto, o ocorrido se deu devido ao uso de drogas, o que torna essa ocorrência mais comum em faixas etárias mais jovens.

Segundo Lappin *et al.*, (2017), entre as drogas que podem levar a um AVC, a metanfetamina é uma causa putativa de derrames entre pessoas mais jovens. Os autores realizaram uma revisão sobre AVCs relacionados com metanfetaminas, observando-se que houve 81 acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos e 17 isquêmicos. Ambos os tipos foram aproximadamente duas vezes mais comuns em homens. A via de administração associada ao AVC hemorrágico foi tipicamente oral ou injetável, mas para AVC isquêmico a inalação foi a mais comum. O AVC hemorrágico foi associado a anormalidades vasculares em um terço dos casos. Um quarto dos indivíduos se recuperou completamente e um terço morreu após AVC hemorrágico. Um quinto se recuperou completamente e um quinto morreu após AVC isquêmico. Com isso, os pesquisadores concluíram que há uma preponderância de AVC hemorrágicos associados ao uso de metanfetaminas em jovens, e o AVC

relacionado a metanfetaminas está associado a resultados clínicos ruins. Os autores também informam que os mecanismos de AVC associado à metanfetamina incluem hipertensão, vasculite, toxicidade vascular direta e vasoespasmos. Ainda, alertam para o fato de que, em um período de aumento do uso de metanfetaminas e outras drogas em todo o mundo, a incidência de AVC relacionado a drogadição aumentará, com o conseqüente aumento da carga de doenças contribuídas por tais eventos.

No caso do presente estudo, a droga que levou ao AVC isquêmico foi a dietilamida do ácido lisérgico, conhecida por sua sigla LSD. Trata-se do alucinógeno mais potente conhecido e seu efeito farmacológico resulta da estimulação dos receptores centrais da serotonina (5-HT<sub>2</sub>) (Marta, 2019). Especificamente, a droga atua como um agonista parcial nos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> e 5-HT<sub>6</sub> (Baquiran & Al-Khalili, 2022). O LSD é rápida e extensivamente metabolizado em metabólitos inativos; cuja janela de detecção é maior do que o composto original. O metabólito 2-oxo-3-hidroxi LSD é o principal metabólito humano, cuja detecção e quantificação é importante para a toxicologia clínica e forense. Porém, as informações sobre a farmacocinética do LSD em humanos ainda são limitadas e, por esse motivo, são necessários mais estudos (Marta, 2019).

A administração de LSD está associada a extensas alterações na conectividade funcional do cérebro, medindo as atividades correlacionadas entre diferentes regiões cerebrais. Há, principalmente, aumentos na conectividade entre as regiões e, mais especificamente, consistentemente aumento da conectividade dentro do sistema talamocortical. Essas últimas observações estão de acordo com os modelos que propõem que as drogas alucinógenas exercem seus efeitos inibindo a filtragem cerebral de dados externos e internos (Müller & Borgwardt, 2019).

O potencial do LSD para causar distúrbios psicológicos (*bad trips*) tem sido entendido e estudado há muito tempo, mas raramente foi associado a mortes acidentais e suicídio. Apesar de ser conhecido por não ser tóxico, sendo medicamente seguro quando tomado em dosagens padrão (50-200µg), a literatura científica, juntamente com relatórios recentes da mídia, infelizmente implicaram "toxicidade do LSD" em cinco casos de morte súbita. No entanto, em um exame minucioso desses casos, duas dessas fatalidades foram associadas à ingestão de overdoses maciças, duas foram evidentemente em indivíduos com agitação psicológica após tomar doses padrão de LSD, que foram então colocados em posições de contenção física máxima (presos) pela polícia, após o que um sofreu colapso cardiovascular fatal e outro hipertermia extrema que levou à morte, provavelmente causada por uma droga que substituiu o LSD com fortes efeitos na regulação da temperatura do sistema nervoso central (por exemplo, 25i-NBOMe) (Nichols & Grob, 2018).

No relato de caso desse estudo, o AVCi foi causado pelo uso abusivo dessa droga, durante quatro dias seguidos. Contudo, não se encontrou na literatura nenhum outro relato de AVC causado pelo uso dessa droga, o que mostra a raridade do caso aqui em comento. O que se sabe é que pacientes sob a influência de LSD provavelmente se apresentarão em um ambiente clínico com alguns sinais no exame físico, conforme descritos por Baquiran e Al-Khalili (2022): Vitais: temperatura, que pode estar normal; pressão arterial, pode ser aumentada; frequência cardíaca, muitas vezes alta; frequência respiratória, pode estar elevada; saturação de oxigênio, normal na maioria dos casos; Geral: alerta e orientação podem estar fora da linha de base; os pacientes podem ficar diaforéticos e parecerem desgrenhados; perda de apetite; Respiratório: aumento da frequência respiratória; Cardiovascular: aumento da frequência cardíaca e pressão arterial; Pele: hiperidrose; Neurológico: coordenação prejudicada; Psiquiátricos: alucinações auditivas e visuais, pânico, psicose, paranóia, sinestesia, perturbações do tempo, labilidade emocional, agressividade, despersonalização, ideação suicida, religiosidade, depressão.

A maioria dos AVCs é causada por envolvimento isquêmico ou hemorrágico da artéria cerebral média, e as manifestações clínicas são, portanto, principalmente devido à lesão do giro pré-central (área pré-Rolândica), que é um córtex motor. No entanto, os AVCs por acometimento da artéria cerebral anterior confinada ao córtex pré-frontal têm sido designados como silenciosos ou assintomáticos, mas não está claro se são realmente assintomáticos, uma vez que sintomas psiquiátricos,

alterações de personalidade e de comportamento devem ser considerados como manifestações neurológicas, como a síndrome da desinibição (Carretero *et al.*, 2019).

Carretero *et al.*, (2019) descrevem um caso no qual o paciente, um homem de 67 anos, foi admitido no hospital depois que seus parentes descobriram que ele apresentava graves alterações de personalidade, com comportamento inadequado e desinibido, assim como o paciente do presente relato. O paciente não relatou sintomas e mostrou pouca percepção de seu próprio comportamento. Ele tinha sido um homem responsável e de boas maneiras, que trabalhava como gerente de banco. Nas últimas 2 semanas vinha apresentando alterações comportamentais: era grosseiro ao comer; não esperava até que seus parentes estivessem à mesa; nem sempre usava garfo e faca; usava linguagem obscena enquanto comia; às vezes usava palavras sexuais impróprias ao se dirigir a seus parentes; sua esposa relatou que ele mostrou comportamento sexual inadequado, como masturbação enquanto ela estava presente. No entanto, ele não mostrou nenhuma preocupação com essas mudanças. A TC cerebral mostrou uma área de hipodensidade córtico-subcortical frontal direita (5,5×2×6 cm), sem efeito de massa e sem realce anormal após administração de contraste intravenoso. Como a lesão poderia se assemelhar a um tumor cerebral não agressivo, foi realizada uma ressonância magnética (RM) cerebral. A RM mostrou hiperintensidade córtico-subcortical frontal direita em T2 e hipointensidade em T1. Esses achados radiológicos levaram a estabelecer o diagnóstico de AVC subagudo da artéria cerebral anterior, com síndrome do lobo frontal devido ao AVC, semelhante ao paciente deste relato.

Com relação ao tratamento do AVC, este se concentra principalmente em restaurar o fluxo sanguíneo para o cérebro e tratar danos neurológicos induzidos (Kuriakose & Xiao, 2020). Para hemorragia intracerebral aguda, estão em andamento ensaios para avaliar a eficácia da redução aguda da pressão arterial, terapia hemostática, cirurgia minimamente invasiva, terapia anti-inflamatória e métodos de neuroproteção. As terapias farmacológicas e com células-tronco prometem facilitar a regeneração cerebral, a reabilitação e a recuperação funcional. Para o AVC isquêmico agudo, a adição de trombectomia endovascular de oclusão de grande artéria proximal à alteplase intravenosa aumenta a independência funcional para um quinto dos pacientes (Hankey, 2017), tendo sido a opção de escolha no paciente desse relato.

O manejo do AVC agudo vem evoluindo rapidamente, devendo-se considerar os pacientes para o ativador do plasminogênio tecidual intravenoso (tPA IV) até 4,5 horas e a trombectomia mecânica por até 6 horas. A avaliação inicial de um paciente com AVC envolve a estabilização das vias aéreas, respiração e circulação. Após, segue-se o levantamento do histórico e exame rápido e conciso, como a escala de AVC do *National Institutes of Health* (NIHSS), que é administrada simultaneamente à medida que o paciente obtém acesso IV, telemetria e exames laboratoriais. O paciente deve então obter uma TC do crânio sem contraste ou uma combinação de TC de crânio, angiografia por TC e imagem de perfusão. Idealmente, o rtPA deve ser preparado à medida que a imagem está ocorrendo e, assim que a TC sem contraste puder ser visualizada e um sangramento for excluído, o rtPA deve ser administrado após discutir os riscos e benefícios e excluindo as contraindicações do rtPA. O tempo é crítico, pois apenas os pacientes que obtêm todos os estudos necessários em 4,5 horas se qualificam para trombólise potencialmente salvadora de vidas. Após rtPA IV, a angiografia por TC deve ser revisada para determinar se o paciente também se qualifica para terapia endovascular. Pode-se estender a janela para trombectomia mecânica até 24 horas em casos selecionados de oclusão de grandes vasos (Khaku & Tadi, 2021).

A sobrevivência de um ano para acidente vascular cerebral varia de 60 a 80%. Para aqueles que sobrevivem, a recuperação é prolongada e o risco de outro AVC é alto. A maioria dos pacientes após um acidente vascular cerebral permanece incapacitada ou apresenta déficits neurológicos parciais que os impedem de ser ativos no mercado de trabalho (Khaku & Tadi, 2021). Os cuidados pós-AVC exercem um impacto substancial nas famílias, no sistema de saúde e na economia (Kuriakose & Xiao, 2020).

#### 4. Considerações Finais

A educação sobre os riscos do abuso de drogas como o LSD, deve ser continuamente enfatizada para reduzir o risco de AVC. Os pacientes muitas vezes experimentam sem conhecimento das substâncias que ingerem, e isso, compreensivelmente, leva a muitas experiências negativas e hospitalizações potencialmente desnecessárias. A educação sobre as ramificações da posse e distribuição de tais substâncias também deve ser enfatizada, juntamente com o mecanismo de ação da substância e os efeitos subjetivos para reduzir os casos de overdose.

O AVC apresenta alta morbidade e mortalidade. A sobrevivência de um ano para acidente vascular cerebral varia de 60 a 80%. Para aqueles que sobrevivem, a recuperação é prolongada e o risco de outro AVC é alto. A maioria dos pacientes após um acidente vascular cerebral permanece incapacitada ou apresenta déficits neurológicos parciais que os impedem de ser ativos no mercado de trabalho.

Dessa maneira, a prevenção do AVC, seja primária ou secundária, é o principal objetivo do tratamento. As síndromes comportamentais frontais causadas por AVC são raramente relatadas, assim, o acompanhamento desse caso foi relevante, pois além de não se encontrar na literatura outro caso de AVC causado por abuso de LSD, verificou-se o surgimento da síndrome da desinibição como manifestação sintomática, fomentando a sugestão para trabalhos futuros.

#### Referências

- Baquiran, M., & Al-Khalili, Y. (2022). Lysergic Acid Diethylamide Toxicity. In *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553216>
- Fang, M. C., Coca, P. M., Ghosh, K., Cutler, D. M., & Rosen, A. B. (2014). Trends in stroke rates, risk, and outcomes in the United States, 1988 to 2008. *Am J Med*, 127(7):608-15.
- García-Carretero, R., Beamonte-Vela, B. N., Silvano-Cocinero, J. D., & Alvarez-Mendez, A. (2019). Behavioural changes as the first manifestation of a silent frontal lobe stroke. *BMJ case reports*, 12(1), bcr-2018-227617. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227617>
- Hankey, G. J. (2017). Stroke. *The Lancet*, 389 (10069): 641-654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30962-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30962-X)
- Hwang, K., & Saadabadi, A. (2021). Lysergic Acid Diethylamide (LSD). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494014>
- Khaku, A. S., & Tadi, P. (2021). Cerebrovascular disease. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430927>
- Kuriakose, D., & Xiao, Z. (2020). Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20): 7609.
- Lappin, J. M., Darke, S., & Farrell, M. (2017). Stroke and methamphetamine use in young adults: a review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88(12): 1079-1091.
- Lappin, J. M., & Darke, S. (2021). Methamphetamine and heightened risk for early-onset stroke and Parkinson's disease: A review. *Experimental Neurology*, 343: 113793.
- Lappin, J. M., & Sara, G. E. (2019). Psychostimulant use and the brain. *Addiction*. 114(11): 2065-2077.
- Marta, R. F. L. O. (2019). Metabolism of lysergic acid diethylamide (LSD): an update. *Drug metabolism reviews*, 51(3): 378-387.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., Das, S. R., Ferranti, S., Després, J. P., Fullerton, H. J., Howard, V. J., Huffman, M. D., Isasi, C. R., Jiménez, M. C., Judd, S. E., Kissela, B. M., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Liu, S., Mackey, R. H., Magid, D. J., McGuire, D. K., Mohler, E. R., Moy, C. S., Muntner, P., Mussolino, M. E., Nasir, K., Neumar, R. W., Nichol, G., Palaniappan, L., Pandey, D. K., Reeves, M. J., Rodriguez, C. J., Rosamond, W., Sorlie, P. D., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T. N., Virani, S. S., Woo, D., Yeh, R. W., & Turner, M. B. (2016). Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133(4):e38-360.
- Müller, F., & Borgwardt, S. (2019). Acute effects of lysergic acid diethylamide (LSD) on resting brain function. *Swiss Medical Weekly*, 149: w20124.
- Nichols, D. E. (2018). Dark classics in chemical neuroscience: lysergic acid diethylamide (LSD). *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10): 2331-2343.
- Nichols, D. E., & Grob, C. S. (2018). Is LSD toxic? *Forensic Science International*, 2018; 284: 141-145.
- O'Keefe, E. L., DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., & Lavie, C. J. (2018). Alcohol and CV Health: Jekyll and Hyde J-Curves. *Progress in cardiovascular diseases*, 61(1): 68-75.

- Putala, J., Haapaniemi, E., Kaste, M., & Tatlisumak, T. (2012). How does number of risk factors affect prognosis in young patients with ischemic stroke? *Stroke*; 43:356–61. <https://doi:10.1161/STROKEAHA.111.635276>
- Sordo, L., Indave, Bi., Barrio, G., Degenhardt, L., De La Fuente, L., & Bravo, M. J. (2014). Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. *Drug Alcohol Depend*; 142:1–13. <https://doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.06.041>
- Tsatsakis, A., Docea, A. O., Calina, D., Tsarouhas, K., Zamfira, L. M., Mitrut, R., Sharifi-Rad, J., Kovatsi, L., Siokas, V., Dardiotis, E., Drakoulis, N., Lazopoulos, G., Tsitsimpikou, C., Mitsias, P., & Neagu, M. (2019). A mechanistic and pathophysiological approach for stroke associated with drugs of abuse. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9): 1295.
- Unodc. (2021). World Drug Report - Booklet 2 - Global Overview of Drug Demand and Supply. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html>.
- Xing, C., Arai, K., Lo, E. H., & Hommel, M. (2012). Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2012 Jul;7(5):378-85.