



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Carolina Santos Vinagre

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “The Therapeutic Potential of Psychoplastogens” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Maria Rico, da Dra. Carla Carvalho e da Professora Doutora Teresa do Carmo Pimenta Dinis Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Carolina Santos Vinagre

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “The Therapeutic Potential of Psychoplastogens” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Maria Rico, da Dra. Carla Carvalho e da Professora Doutora Teresa do Carmo Pimenta Dinis Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

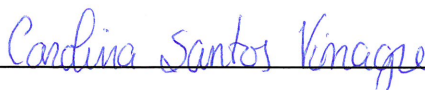
Outubro de 2021

## **Declaração de Honra**

Eu, Carolina Santos Vinagre, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016245863, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “The Therapeutic Potential of Psychoplastogens” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 25 de outubro de 2021.



---

(Carolina Santos Vinagre)

## **Agradecimentos**

*Aos meus pais, sem os quais nada disto seria possível e que fizeram tudo para eu ser feliz.*

*À restante família, por me apoiar em tudo e por me fazer sempre querer voltar a casa.*

*Àqueles que seriam os mais orgulhosos de mim se aqui estivessem hoje e que estão sempre presentes nos meus pensamentos: tio Geninho, avô Álvaro e avô Vinagre.*

*Ao Tiago, que esteve sempre lá e tornou cada momento passado ao seu lado uma memória feliz.*

*Aos amigos da faculdade, Penny, Mineiro, Bruno, Isabel, Ana Luísa e Diana, que me acompanharam ao longo destes 5 anos.*

*Aos amigos que tantas vezes foram a minha Casa ao longo destes anos e com quem partilhei aventuras por todo o país: Cristina, Bernardo e Francisco.*

*Aos amigos de Coimbra que tanto contribuíram para a loucura destes anos.*

*Aos meus padrinhos, Juliana, Clister, o Sara, Encolhe e Pseudo-Sara, por me terem dado a conhecer Coimbra e por terem sido o meu porto seguro nos primeiros tempos.*

*A todas as pessoas que Coimbra me deu, que fizeram parte deste percurso e contribuíram para me tornar a pessoa que sou.*

*À Professora Doutora Teresa Pimentel Dinis, pela disponibilidade e colaboração na orientação da minha monografia.*

*À Dra. Ana Maria Rico e a toda a equipa da Farmácia Central, por todo o apoio, pelos bons momentos e pelos ensinamentos transmitidos.*

*À Dra. Carla Carvalho, ao Paulo Rua e restantes colaboradores do Departamento de Garantia da Qualidade da Bluepharma, pela ajuda e acolhimento.*

*A Coimbra, pelos anos mais atribulados e enriquecedores da minha vida, pelas memórias inesquecíveis e segredos que levo para a vida.*

*“Hoje é o primeiro dia do resto da tua vida.”*

**Sérgio Godinho**

*“That is the essence of science: ask an impertinent question, and you are on the way to a pertinent answer.”*

**Jacob Bronowski**

# ÍNDICE

## Capítulo I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas .....	8
1. Introdução .....	9
2. Análise SWOT .....	10
2.1. Pontos Fortes .....	10
2.1.1. Integração na equipa .....	10
2.1.2. Organização dos medicamentos por grupo terapêutico .....	11
2.1.3. Diversidade de serviços prestados .....	11
2.1.4. Plano de estágio abrangente .....	12
2.1.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário .....	13
2.2. Pontos Fracos .....	13
2.2.1. Preparação de manipulados .....	13
2.2.2. Insegurança no aconselhamento farmacêutico .....	14
2.2.3. <i>Stocks</i> insuficientes e erros de <i>stock</i> .....	14
2.3. Oportunidades .....	15
2.3.1. Formação complementar contínua .....	15
2.3.2. Heterogeneidade de atendimentos e contacto com diferentes realidades .....	16
2.4. Ameaças .....	16
2.4.1. Medidas COVID-19 .....	16
2.4.2. Ruído exterior .....	17
2.4.3. Proximidade geográfica de outras farmácias e locais de venda de MNSRM .....	17
2.4.4. Medicamentos esgotados .....	18
3. Casos Práticos .....	18
4. Considerações Finais .....	20
5. Referências Bibliográficas .....	21

## Capítulo II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Abreviaturas .....	23
1. Introdução .....	24
2. Análise SWOT .....	25
2.1. Pontos Fortes .....	25
2.1.1. Integração na BLPH e no Departamento de QA .....	25
2.1.2. Equipa técnica .....	25
2.1.3. Contacto com diferentes tipos de documentação e sistemas documentais .....	26
2.1.4. Autonomia e responsabilidade .....	27
2.2. Pontos Fracos .....	27
2.2.1. Integração apenas numa das equipas .....	27
2.2.2. Alteração do sistema documental .....	28
2.3. Oportunidades .....	28
2.3.1. Formação contínua .....	28
2.3.2. Visita aos setores de produção e embalagem .....	29
2.3.3. Filosofia <i>Kaizen</i> .....	29
2.3.4. Crescente exigência das tarefas ao longo do estágio .....	30
2.4. Ameaças .....	30
2.4.1. Regime de teletrabalho .....	30
2.4.2. Plano curricular do MICF .....	31
3. Considerações Finais .....	32

4. Referências Bibliográficas .....	33
<b>Capítulo III – Monografia “The Therapeutic Potential of Psychoplastogens”</b>	
Abreviaturas .....	35
Resumo.....	37
Abstract.....	38
1. Introduction.....	39
2. The psychoplastogens.....	40
2.1. Tryptamines .....	41
2.1.1. Psilocybin.....	41
2.1.2. DMT .....	42
2.2. Ergolines .....	43
2.2.1. LSD .....	43
2.3. Amphetamines .....	44
2.3.1. MDMA.....	44
3. Mechanisms of Action .....	45
3.1. Cellular Mechanisms of Action.....	45
3.1.1. Promotion of neuritogenesis.....	45
3.1.2. Promotion of spinogenesis and synaptogenesis.....	46
3.1.3. Alterations in Functional Connectivity.....	48
3.2. Molecular Mechanisms of Action .....	49
3.2.1. TrkB- and mTOR-Dependent Mechanism.....	49
3.2.2. Effects on structural plasticity mediated by the 5-HT2A Receptor .....	51
4. Clinical Studies.....	51
4.1. Psilocybin.....	51
4.1.1. Obsessive-Compulsive Disorder.....	51
4.1.2. Addiction.....	52
4.1.3. Depression .....	52
4.1.4. Anxiety and Depression Associated with Life-Threatening Illness .....	53
4.2. DMT.....	54
4.2.1. Recurrent and Treatment-Resistant Depression.....	54
4.3. LSD .....	55
4.3.1. Anxiety Associated with Life-Threatening Illness .....	55
4.4. MDMA.....	55
4.4.1. Post-Traumatic Stress Disorder .....	55
4.4.2. Alcohol Use Disorder .....	56
4.4.3. Social Anxiety in Autistic Adults.....	56
5. Safety and ethical concerns .....	57
6. Conclusion/Future Perspectives.....	60
7. References.....	61

# Capítulo I

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia Central de Coimbra



## **Abreviaturas**

**ANF** – Associação Nacional de Farmácias

**COVID-19** – Coronavirus Disease

**FC** – Farmácia Central

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**PIM** – Preparação Individualizada da Medicação

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## I. Introdução

Como parte integrante do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), realizei, no 2º semestre do 5º ano, um estágio curricular em Farmácia Comunitária, na Farmácia Central (FC), em Coimbra, sob orientação da Dra. Ana Maria Rico, Diretora Técnica da farmácia. Este estágio decorreu no período de 11 de janeiro a 30 de abril de 2021, correspondendo a uma duração total de 673 horas.

A área da Farmácia Comunitária é uma das principais áreas do setor farmacêutico, sendo a que absorve mais farmacêuticos e também a que tem o contacto mais próximo com a comunidade, uma vez que os utentes recorrem frequentemente à farmácia de oficina, não só para obter aconselhamento relativamente a algum problema de saúde menos grave, mas também para esclarecer eventuais dúvidas que surjam quanto à medicação que tomam ou a alguma terapêutica que vão iniciar. Assim, os farmacêuticos comunitários são profissionais de primeira linha na área da saúde, altamente qualificados e especialistas do medicamento, e representam uma figura de confiança para os utentes. Na base desta profissão, está o adequado aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de outros produtos de saúde, bem como a dispensa de medicamentos, que deve ser feita de forma consciente e promovendo sempre a literacia na saúde.<sup>1</sup>

A Farmácia Central localiza-se na zona da Baixa de Coimbra e encontra-se em funcionamento desde 1830, sendo uma das mais antigas farmácias desta cidade. Além da dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico, foca-se também na dispensa de produtos e medicamentos de uso veterinário, de dispositivos médicos, suplementos alimentares, artigos de puericultura e ainda na dispensa e aconselhamento de produtos de dermocosmética. A farmácia oferece ainda serviços farmacêuticos, como a medição de parâmetros bioquímicos e preparação individualizada da medicação (PIM) e outros serviços de saúde, mais especificamente consultas de nutrição.

O presente relatório, referente ao meu estágio curricular na FC, pretende assim apresentar uma reflexão crítica e sucinta do mesmo, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). Por fim, o relatório é complementado por três casos práticos de situações que experienciei ao longo do estágio e que considero relevantes para a minha formação e futuro profissional.

## 2. Análise SWOT

A ferramenta de análise SWOT é uma ferramenta simples, mas completa, que permite uma avaliação em 2 vertentes: uma vertente interna, que corresponde aos Pontos Fortes ou *Strengths* (S) e aos Pontos Fracos ou *Weaknesses* (W) inerentes ao estágio, e uma vertente externa, que diz respeito às Oportunidades ou *Opportunities* (O) e às Ameaças ou *Threats* (T) impostas por agentes externos.<sup>2</sup>

**Tabela I – Análise SWOT do estágio realizado na Farmácia Central.**

<b>S</b>	<b>W</b>	<b>O</b>	<b>T</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Integração na equipa</li><li>2. Organização dos medicamentos por grupo terapêutico</li><li>3. Diversidade de serviços prestados</li><li>4. Plano de estágio abrangente</li><li>5. Medicamentos e produtos de uso veterinário</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Preparação de manipulados</li><li>2. Insegurança no aconselhamento farmacêutico</li><li>3. Stocks insuficientes e erros de stocks</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Formação complementar contínua</li><li>2. Heterogeneidade de atendimentos e contacto com diferentes realidades</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Medidas COVID-19</li><li>2. Ruído exterior</li><li>3. Proximidade geográfica de outras farmácias e locais de venda de MNSRM</li><li>4. Medicamentos esgotados</li></ol>

### 2.1. Pontos Fortes

#### 2.1.1. Integração na equipa

Na FC, fui recebida por uma equipa competente e dinâmica, constituída por 1 técnica de farmácia e 4 farmacêuticos de várias faixas etárias. Toda a equipa demonstrou um constante profissionalismo e foco no utente, tendo contribuído positivamente para a minha formação profissional e pessoal ao longo do estágio. Apesar disto, considero que a cooperação e ajuda, que várias vezes observei entre os colaboradores e que demonstraram também para comigo, são os principais pontos fortes da equipa. Todos os colaboradores se mostraram sempre recetivos a todas as dúvidas que coloquei e estas foram sempre esclarecidas com compreensão. Destaco ainda que desde cedo me foi dada autonomia na realização das várias tarefas, o que foi essencial para que me sentisse mais confiante, especialmente na prática do aconselhamento farmacêutico. Realço também a boa disposição e bom ambiente entre todos, que contribuiu para que rapidamente me sentisse integrada na equipa.



capacidade de interação com os utentes num ambiente diferente do atendimento. A FC tem ainda um protocolo com uma instituição de saúde, estando encarregue de realizar, semanalmente, a Preparação Individualizada da Medicação (PIM) dos seus utentes. A Ordem dos Farmacêuticos define o serviço farmacêutico PIM como “o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos), selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização”.<sup>3</sup> Ao longo do estágio, tive um papel ativo na realização das PIM na farmácia, auxiliando na recolha dos medicamentos respetivos a cada doente. Poder observar e participar na realização destes serviços permitiu-me compreender a importância do farmacêutico como profissional de saúde na promoção da saúde e prevenção da doença.

Além dos serviços farmacêuticos, a farmácia proporciona ainda consultas de nutrição realizadas por uma nutricionista. Sendo a nutrição um tema fulcral na área da saúde, considero esta uma qualidade a destacar e valorizo a oportunidade que tive de contactar com esta vertente que permite ajudar os utentes a adotarem de forma bem-sucedida um estilo de vida mais saudável, promovendo assim a educação para a saúde.

#### **2.1.4. Plano de estágio abrangente**

Ao longo do estágio fui realizando várias tarefas que, no seu conjunto, me permitiram aprender tudo o que se faz na farmácia comunitária. Num período inicial, fiquei responsável pela receção de encomendas e armazenamento dos medicamentos e restantes artigos nos respetivos locais, tendo também verificado prazos de validade, margens e cálculo de Preços de Venda ao Público (PVP), o que me permitiu contactar com o programa informático Sifarma 2000® e com as embalagens dos medicamentos e respetiva organização. Esta fase foi essencial para compreender como se processa a gestão da farmácia.

Mais tarde, comecei a observar de perto os atendimentos realizados pelos colaboradores, tendo depois começado a realizar o atendimento e dispensa de medicamentos ao utente, inicialmente com a ajuda de um dos membros da equipa e eventualmente de forma autónoma. Além disto, fui realizando outras tarefas, como a prestação de serviços farmacêuticos, o controlo dos prazos de validade e a reorganização dos produtos expostos na farmácia. Relativamente à reorganização da farmácia, esta tem como objetivo destacar produtos integrados numa campanha ou produtos sazonais, que são mais procurados em certas alturas do ano. Durante o período do meu estágio, ocorreram várias alterações a nível da organização dos produtos expostos na farmácia e foi-me dada a oportunidade de participar ativamente na planificação e realização destas alterações. Na época da primavera, foram

retirados dos expositores os produtos destinados ao tratamento de gripes, constipações, dores de garganta e outros problemas de saúde associados ao inverno, que substituímos por medicamentos destinados a infeções do trato urinário e alergias, complementos ao sistema imunitário e ainda produtos destinados a melhorar a qualidade do sono. O meu estágio englobou ainda o Dia Internacional da Mulher e o Dia do Pai, sendo que a diretora técnica decidiu criar pequenas áreas de exposição dedicadas a estas datas. A minha intervenção nestes processos foi incentivada e valorizada pela diretora técnica e permitiu-me conhecer melhor esta vertente da gestão de uma farmácia comunitária.

### **2.1.5. Medicamentos e produtos de uso veterinário**

A FC destaca-se por ter uma área dedicada a produtos de uso veterinário, que inclui medicamentos desparasitantes e produtos de higiene, entre outros. Isto deu-me oportunidade de contactar com medicamentos destinados a animais, em que a posologia, as formas farmacêuticas e o aconselhamento exigido diferem bastante dos de medicamentos de uso humano. Várias vezes tive de dispensar produtos desta área, o que ajudou a familiarizar-me com os mesmos. Tive também a oportunidade de oferecer aconselhamento nesta área, tanto relativamente à posologia e ao modo de administração dos medicamentos como relativamente a alguns problemas de saúde menos graves que afetam os animais de companhia. Tendo em conta que cada vez mais as pessoas valorizam a saúde e o bem-estar dos seus animais de estimação, considero que ter tido contacto com esta área constitui uma mais-valia, pois permitiu-me expandir os meus conhecimentos nesta área e colocar em prática os que já havia adquirido no MICF.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Preparação de manipulados**

O Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, define um medicamento manipulado como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.<sup>4</sup>

Na FC não se preparam medicamentos manipulados, uma vez que a farmácia tem dimensões reduzidas e não cumpre todas as condições exigidas. Isto implicou que, ao longo do meu estágio em farmácia comunitária, não me tenha sido proporcionada a oportunidade de preparar medicamentos manipulados ou de observar a preparação dos mesmos. Os medicamentos manipulados são fulcrais em várias situações patológicas e de ajuste de dose, nomeadamente em pediatria, pelo que é provável que, no meu futuro profissional, tenha de preparar manipulados, e infelizmente este estágio não me preparou para tal.

### **2.2.2. Insegurança no aconselhamento farmacêutico**

Apesar de toda a preparação teórica que nos é fornecida ao longo do curso, esta não se compara à experiência de atendimento real. Considero que, aliada a uma formação teórica de base completa e transversal a várias áreas de atuação, a experiência prática é essencial para consolidar os conhecimentos teóricos de aconselhamento farmacêutico. Como tal, nos primeiros tempos senti muita insegurança em recomendar e aconselhar medicamentos aos utentes, tendo recorrido várias vezes ao auxílio da minha orientadora e dos restantes colaboradores. No entanto, graças à experiência que fui adquirindo ao longo deste estágio e graças ao apoio imprescindível de toda a equipa, com o passar do tempo fui ganhando mais confiança e tornei-me mais assertiva na prestação do aconselhamento farmacêutico.

### **2.2.3. Stocks insuficientes e erros de stock**

Um dos principais pontos negativos deste estágio foi a frequente existência de medicamentos sem *stock* ou com *stock* demasiadamente reduzido, não me permitindo responder às necessidades dos utentes e gerando descontentamento e por vezes até desconfiança nos mesmos.

Outra situação que experienciei foi a falta de correspondência entre o *stock* registado no sistema informático e o *stock* real de alguns medicamentos na farmácia. Muitas vezes o sistema assume que existe na farmácia um certo medicamento numa certa quantidade, no entanto, quando vamos recolher os medicamentos, o número de embalagens presente não corresponde ao número de embalagens referido no sistema informático ou, por vezes, o medicamento não se encontra presente de todo, apesar de no sistema dizer o contrário.

Ambas as situações são desagradáveis aquando da cedência dos medicamentos e constituem obstáculos à fidelização, uma vez que prejudicam a relação dos utentes com os profissionais de saúde, que se veem assim impedidos de satisfazer as necessidades dos utentes. Pessoalmente, lidei diversas vezes com utentes que expressaram o seu desagrado para com estas situações, que poderiam ser evitadas através de uma melhor gestão de *stock*. No entanto, a heterogeneidade de utentes que frequentam a farmácia e a variabilidade de medicamentos e quantidades dispensadas fazem com que seja difícil prever quais os medicamentos mais procurados. Este facto, aliado às pequenas dimensões da farmácia e reduzido espaço de armazenamento, torna mais complexa a gestão de *stock*.

## 2.3. Oportunidades

### 2.3.1. Formação complementar contínua

Ao longo do estágio, tive oportunidade de assistir a vários *webinar* acerca de diversos temas. Alguns destes *webinar* foram proporcionados pela Associação Nacional de Farmácias (ANF), com vista a auxiliar e melhorar o aconselhamento, enquanto que outros, mais diretamente relacionados com produtos comerciais específicos (medicamentos ou suplementos alimentares, por exemplo), foram proporcionados pelas próprias empresas, no sentido de dar a conhecer alguns produtos e as respetivas conveniências, mas que também nos ajudam a melhorar a prática do aconselhamento farmacêutico.

Todas estas formações conseguiram cumprir o objetivo de melhorar a minha capacidade e confiança no aconselhamento aos utentes, em várias vertentes. Os eventos em que participei foram os seguintes:

- *Webinar* “Nutrição clínica: um aliado no tratamento oncológico” da ANF;
- *Webinar* “Inovação para os estados carenciais de ferro” da empresa farmacêutica *Gedeon Richter*<sup>®</sup>;
- *Webinar* “Como ajudar os seus utentes a dormir melhor?” da ANF;
- *Webinar* “Imunidade, o poder da Nutrição Celular” da ANF;
- *Webinar* “Dermacongresso NAOS” da NAOS, um grupo integrado por três marcas de produtos dermocosméticos;
- *Webinar* FAMA (Farmácia e o Aconselhamento à Mulher em Atendimento) “Endometriose” da *Gedeon Richter*<sup>®</sup>;
- *Webinar* “Soluções para os problemas gastrointestinais do bebé” da ANF;
- *Webinar* SIFARMA da empresa *Glintt*<sup>®</sup>;
- *Webinar* “Formação Voltaren” da *GSK Consumer Healthcare*<sup>®</sup>;
- *Webinar* “Saúde mental: intervenção da farmácia” da ANF;
- *Webinar* “SOS pele em risco: feridas, queimaduras e pele do idoso” da ANF;
- *Webinar* “Testes rápidos COVID-19: da evidência científica ao papel da farmácia” da ANF;
- *Webinar* “Saúde oral é saúde geral” da *GSK Consumer Healthcare*<sup>®</sup>;
- *Webinar* “Abordagens na desnutrição – idoso e doente oncológico” da ANF;

Além destas formações *online*, participei também em 2 formações presenciais. A primeira destas formações foi cedida por uma empresa de nutrição (a mesma entidade responsável pelas consultas de nutrição semanais na farmácia), onde nos foram explicadas as situações em



que podíamos, ou não, aconselhar cada um dos seus produtos. A outra formação foi assegurada também por uma empresa, desta vez, uma empresa que comercializa contraceptivos hormonais, com o intuito de nos informar relativamente aos métodos que podemos recomendar em diversos casos. Também estas formações se revelaram bastante úteis no aconselhamento e na promoção da educação para a saúde.

### **2.3.2. Heterogeneidade de atendimentos e contacto com diferentes realidades**

Devido à localização da farmácia, durante o estágio tive oportunidade de interagir com uma grande diversidade de utentes. Devido à proximidade de vários serviços como instituições bancárias e de saúde, muitos dos utentes da FC são apenas pontuais, correspondendo a pessoas que se encontram de passagem na zona, gerando uma grande heterogeneidade de atendimentos, tanto na faixa etária dos utentes como nos medicamentos que procuram e nas receitas que trazem. No entanto, há também muitos utentes habituais, geralmente habitantes de zonas próximas da farmácia, com os quais contactei frequentemente e que pude acompanhar ao longo do estágio. Uma vez que a farmácia se localiza numa conhecida zona turística, é também frequente o atendimento de utentes estrangeiros, que implica também um desafio profissional, devido à barreira linguística que dificulta a comunicação e torna mais difícil corresponder às necessidades dos utentes.

Assim, ao longo deste estágio, contactei com diferentes realidades e enfrentei vários desafios no atendimento, tendo compreendido a importância de adaptar e moldar o atendimento ao perfil e às necessidades de cada utente, de modo a prestar sempre o melhor serviço possível. Considero que isto foi vantajoso para o meu crescimento, não só a nível profissional, mas também a nível pessoal.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Medidas COVID-19**

Com as medidas de confinamento impostas pelo Governo português em resposta à pandemia da COVID-19, a FC teve de se adaptar e, de forma a proteger toda a equipa, os trabalhadores foram divididos em duas equipas diferentes, que trabalhavam em dias alternados. Isto limitou a minha aprendizagem e evolução enquanto estagiária, pois passava períodos mais longos sem por em prática alguns conhecimentos técnicos do sistema informático, o que contribuiu para a insegurança que senti inicialmente nos atendimentos.

Também devido às medidas governamentais, houve uma reduzida movimentação de pessoas durante grande parte do meu estágio, o que reduziu o número de atendimentos a que

tive acesso, prejudicando assim a minha preparação enquanto futura profissional de saúde, uma vez que contactei com um menor número de utentes e situações do que seria desejável. Este fenómeno foi ainda agravado pelas medidas que ditaram que apenas podia estar no interior da farmácia um número reduzido de utentes, diminuindo assim o número de atendimentos que podiam ocorrer em simultâneo e aumentando assim o tempo de espera dos utentes, que em algumas ocasiões optavam por se dirigir a uma das farmácias circundantes, de modo a não ter de aguardar no exterior da farmácia, especialmente em dias de chuva.

#### **2.4.2. Ruído exterior**

Uma das principais ameaças no ato de atendimento é o ruído exterior que se faz sentir ao longo do dia no interior da farmácia, devido à localização da mesma numa rua muito movimentada. Além do ruído do trânsito, durante a realização do meu estágio, encontravam-se a decorrer obras de construção civil nas proximidades da farmácia. Este fator, aliado a algumas medidas de segurança impostas em consequência da pandemia de COVID-19, como a necessidade de utilização de máscaras e distanciamento dos utentes ao balcão, dificulta uma comunicação fluida entre os utentes e os profissionais de saúde, em especial nos momentos de aconselhamento ou de exposição da posologia dos medicamentos, prejudicando uma boa compreensão por parte do utente ou dos profissionais que o atendem. Isto gera frustração para ambas as partes, especialmente para os utentes, que em alguns casos padecem ainda de problemas de audição derivados da idade que agravam o problema.

#### **2.4.3. Proximidade geográfica de outras farmácias e locais de venda de MNSRM**

Uma das principais ameaças que identifiquei no decorrer do meu estágio, foi a abundância de farmácias que se encontram na mesma zona, e até na mesma rua da FC. Isto faz com que se torne difícil a fidelização dos utentes, uma vez que, caso não consigamos responder às suas necessidades, estes facilmente se conseguem deslocar a outras farmácias. Algumas formas de contornar esta situação são, por exemplo, a oferta de diferentes serviços prestados pela farmácia, as campanhas promocionais e, principalmente, um bom atendimento que satisfaça as necessidades do utente, promovendo a fidelização.

Além de várias farmácias, nas proximidades da FC existem ainda locais de venda de MNSRM. Estes estabelecimentos constituem uma ameaça às farmácias comunitárias, não só devido à concorrência direta por comercializarem os mesmos produtos, mas também por substituírem o papel essencial dos farmacêuticos comunitários na sociedade. Nestes estabelecimentos, os funcionários têm pouca formação relativamente aos artigos que vendem

e não têm qualificação para realizar aconselhamento farmacêutico, constituindo uma ameaça a nível da saúde pública. Como tal, é necessário informar os utentes quanto a este problema, realçando as vantagens do aconselhamento adequado realizado por profissionais qualificados e focados na sua saúde.

#### **2.4.4. Medicamentos esgotados**

Um problema com que diversas vezes me deparei foi a questão dos medicamentos esgotados. Esta realidade, que infelizmente é frequente, faz com que nem sempre seja possível satisfazer as necessidades dos utentes e pode mesmo prejudicar a saúde destes, uma vez que medicamentos de uso crónico podem estar esgotados durante vários meses. Isto gera descontentamento dos utentes e gera desconfiança no atendimento pelo farmacêutico, pelo que é necessário explicar que esta é uma situação externa e independente da própria farmácia e que nada podemos fazer para contornar a situação.

### **3. Casos Práticos**

#### **Caso Prático I**

Um senhor com cerca de 50 anos referiu no atendimento que sofria de prurido nas pernas, que o levava a coçar ao ponto de criar feridas na pele. Tendo em conta os sintomas, questionei se tinha varizes, ao que ele respondeu afirmativamente. Recomendei-lhe então um gel venotrópico contendo escina e salicilato de dietilamina, indicado para casos de má circulação, como as varizes. Instruí o senhor a aplicar este gel duas vezes ao dia, em movimentos ascendentes. Recomendei ainda um creme cicatrizante para ajudar na cicatrização das feridas provocadas pela fricção das unhas ao coçar, que eram ainda muito recentes. Optei por um creme que, além de dexpanthenol, que ajuda na cicatrização, contém também um princípio ativo antisséptico, cloro-hexidina, que previne a infeção por microrganismos. Este creme tem ainda a vantagem de ter um efeito refrescante e calmante que permite aliviar o prurido na zona, de modo a prevenir a formação de novas feridas e também a diminuir o risco de infeção das feridas já existentes. Como medida não farmacológica, aconselhei ainda que colocasse as pernas numa posição mais elevada relativamente ao corpo sempre que possível, por exemplo, quando estivesse a ver televisão.

## **Caso Prático 2**

Uma senhora apresentou-se na farmácia dizendo que o filho tinha dores de garganta e rinorreia. Após confirmar que tinha sido realizado um teste de COVID-19 e que este tinha apresentado resultado negativo, inquiri a senhora quanto à idade do filho em questão e a senhora respondeu que este tinha 30 anos. Posto isto, recomendei pastilhas para as dores de garganta, contendo flurbiprofeno, um fármaco anti-inflamatório e analgésico que promove um alívio rápido da dor. Para a rinorreia, recomendei um antigripal que contém antialérgicos na sua composição, permitindo assim controlar o corrimento nasal.

## **Caso Prático 3**

Uma rapariga jovem, de cerca de 20 anos, dirigiu-se à farmácia e queixou-se de obstipação. Em primeiro lugar, recomendei a implementação de algumas medidas não farmacológicas, como praticar exercício físico, aumentar a ingestão de água e seguir uma dieta equilibrada que privilegie o consumo de fibras. De modo a aliviar os sintomas, que já duravam alguns dias e estavam a prejudicar a sua qualidade de vida, sugeri um laxante de contacto, por ter um efeito mais rápido, e expliquei que, caso voltasse a sofrer deste problema, deveria tomar este medicamento apenas em último caso. Questionei se esta era uma condição recorrente, ao que ela respondeu afirmativamente, frisando que era mais comum em alturas de *stress*, como épocas de exames, e que muitas vezes sofria também de diarreia ligeira. Assim sendo, voltei a frisar as medidas não farmacológicas sugeridas anteriormente, para minimizar a probabilidade de voltar a sofrer de obstipação e aconselhei um probiótico para ajudar com a regulação intestinal.

#### 4. Considerações Finais

A realização deste estágio foi fulcral para consolidar e finalizar a minha formação como Mestre em Ciências Farmacêuticas. Este estágio foi a primeira oportunidade que tive de contactar com a área da Farmácia Comunitária e aplicar os conhecimentos teóricos que adquiri ao longo do curso.

Neste estágio, tive oportunidade de contactar de perto com o dia-a-dia de um farmacêutico comunitário, tanto na vertente de *back-office*, que inclui a receção de encomendas e arrumação dos medicamentos nos locais a este feito destinados, como na vertente de atendimento e contacto direto com os utentes, onde cedi os medicamentos requisitados pelos utentes ou receitados por um médico e diversas vezes pude realizar e aprimorar a prática do aconselhamento farmacêutico. Relativamente à parte do atendimento e aconselhamento farmacêutico, este estágio proporcionou-me a primeira oportunidade de desempenhar estas funções, tendo-me permitido um contacto mais próximo com os utentes.

Ao longo do estágio, fui adquirindo conhecimentos de forma gradual e contínua, o que contribuiu para que me fosse tornando cada vez mais autónoma nas funções que desempenhava e para que me sentisse, no final do estágio, preparada e confiante perante a possibilidade de seguir este percurso profissional. Compreendi a importância das funções desempenhadas pelos farmacêuticos comunitários, em especial a interação com os utentes e a necessidade de adaptar o atendimento a cada utente. É essencial sentirmo-nos seguros e confiantes para que os utentes confiem em nós e se sintam confortáveis a expor os seus problemas de saúde e a colocar todas as dúvidas que tenham. Quando estabelecemos uma ligação com os utentes, é muito gratificante ver o impacto que podemos ter na sua vida, nomeadamente na sua saúde. Sendo esta a área farmacêutica mais próxima da comunidade, esta experiência foi muito enriquecedora também a nível pessoal.

Após este estágio sinto-me mais capacitada a exercer as funções de um farmacêutico comunitário e estou mais consciente da exigência desta profissão. A aprendizagem certamente não ficará por aqui, mas estarei sempre muito grata pela oportunidade de estagiar na FC e pelo impacto que toda a equipa teve no meu crescimento pessoal e profissional.

## 5. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. – *A Farmácia Comunitária*. [Acedido a 20 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. GUREL, E. – *SWOT Analysis: a theoretical review*. The Journal of International Social Research. 10 (2017) 994-1006.
3. NP 30-NGE-00-010-02 (2018). *Norma para Preparação Individualizada da Medicação para Farmácia Comunitária*. Ordem dos Farmacêuticos. Lisboa. [Acedido a 23 de abril de 2021]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)
4. INFARMED – *Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril* – Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. [Acedido a 26 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manipulados.pdf/e97d7cfe-6ff5-4cba-929a-64c95364a7e1>

# Capítulo II

## Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



Bluepharma, Indústria Farmacêutica S.A.

## **Abreviaturas**

**BLPH** – Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.

**CAPA** – Ações Corretivas e Ações Preventivas

**CC** – Change Control

**CoA** – Certificate of Analysis

**COVID-19** – Coronavirus Disease

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**GGQ** – Gestão e Garantia de Qualidade

**IF** – Indústria Farmacêutica

**KPI** – *Key Performance Indicators*

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MBR** – Manufacturing Batch Record

**PBR** – Packaging Batch Record

**PON** – Procedimento Operativo Normalizado)

**PQ** – Qualidade de Produto (*Product Quality*)

**PQR** – *Product Quality Review*

**QA** – Garantia de Qualidade (*Quality Assurance*)

**SOP** – *Standard Operating Procedures*

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*



## I. Introdução

Como parte integrante do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), além de um estágio em Farmácia Comunitária, é-nos dada a oportunidade de realizar um estágio adicional noutra área do setor farmacêutico. Como tal, no 2º semestre do 5º ano, decidi candidatar-me a um estágio curricular na área da Indústria Farmacêutica (IF), na Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. (BLPH).

Optei por um estágio na área da IF por ser uma área com a qual não tinha tido qualquer contacto prévio e que me despertava curiosidade. Considerei também que seria uma boa porta de entrada para o mercado de trabalho, uma vez que esta é atualmente uma área em crescimento, tanto a nível mundial como a nível nacional. Além disto, a IF é uma área que engloba várias vertentes onde o farmacêutico pode desempenhar funções, como os departamentos de investigação, controlo de qualidade, assuntos regulamentares e garantia de qualidade, por exemplo. Considerei assim que este estágio me permitiria alargar os meus horizontes, proporcionando-me mais oportunidades no futuro e elucidando-me relativamente às saídas profissionais após terminar o curso.

A BLPH é um grupo do setor da IF que mantém atividade desde fevereiro de 2001 e tem a sua sede em São Martinho do Bispo, Coimbra. É responsável pela produção de formas farmacêuticas orais sólidas (cápsulas e comprimidos) que comercializa, como marca própria ou para outras entidades, em mais de 40 países.<sup>1</sup>

Após duas entrevistas numa fase de recrutamento, fui selecionada para estagiar no Departamento de Garantia de Qualidade ou *Quality Assurance* (QA), sob orientação da Dra. Carla Gonçalves de Carvalho. O Departamento de QA da BLPH encontra-se dividido em 4 equipas, sendo que, durante toda a duração do meu estágio, integrei a equipa de Qualidade do Produto ou *Product Quality* (PQ). Nesta equipa, e após um período de formação intensiva, fiquei responsável pela elaboração de *Product Quality Reviews* (PQRs), tendo elaborado essencialmente PQRs de Produto Semi-Acabado (ou *Bulk*), mas também PQRs de Produto Acabado (ou *Finished Product*).

O meu estágio teve a duração de 3 meses, tendo início a 3 de maio e término a 30 de julho de 2021, com a duração total de 504 horas de estágio. O presente relatório pretende avaliar brevemente este estágio, através de uma análise SWOT, que permite uma avaliação com foco nos Pontos Fortes ou *Strengths* (S), Pontos Fracos ou *Weaknesses* (W), Oportunidades ou *Opportunities* (O) e Ameaças ou *Threats* (T).

## 2. Análise SWOT

**Tabela I – Análise SWOT do estágio na BLPH.**

<b>S</b>	<b>W</b>	<b>O</b>	<b>T</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Integração na BLPH e no Departamento de QA</li><li>2. Equipa técnica</li><li>3. Contacto com diferentes tipos de documentação e sistemas documentais</li><li>4. Autonomia e responsabilidade</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Integração apenas numa das equipas</li><li>2. Alteração do sistema documental</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Formação contínua</li><li>2. Visita aos setores de produção e embalagem</li><li>3. Filosofia Kaizen</li><li>4. Crescente exigência das tarefas ao longo do estágio</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Regime de teletrabalho</li><li>2. Plano curricular do MICF</li></ol>

### 2.1. Pontos Fortes

#### 2.1.1. Integração na BLPH e no Departamento de QA

No início do estágio fui recebida, juntamente com os restantes estagiários, por membros do Departamento de Recursos Humanos. Numa sessão de apresentação inicial, foram-nos transmitidas algumas informações gerais sobre a empresa, as instalações e o modo de funcionamento. De seguida, fui apresentada à minha orientadora e tutora de estágio, que me explicou algumas noções básicas sobre as funções e objetivos do Departamento de QA e que me introduziu as tarefas que iria desempenhar e alguns dos programas e sistemas informáticos a que teria de recorrer ao longo do estágio.

Durante o meu estágio, sempre me senti integrada na equipa, tendo participado em reuniões e formações com os restantes colaboradores. Em contexto de reuniões, por exemplo, sempre me foi dada a oportunidade de me expressar. Isto é especialmente notável dadas as condições em que se realizou grande parte do meu estágio: o regime de trabalho remoto.

#### 2.1.2. Equipa técnica

Enquanto estagiária no departamento de QA, embora infelizmente não tenha conhecido pessoalmente todos os colaboradores do departamento, interagi com muitos deles e constatei um profissionalismo e competência admiráveis que sem dúvida contribuíram para a minha formação profissional. A equipa é constituída por profissionais de diferentes áreas, como químicos e engenheiros químicos, além de farmacêuticos. Os diferentes percursos académicos

geram colaboradores não só com qualificações diferentes, mas que acabam por ter também diferentes perspetivas, que se complementam no contexto da garantia de qualidade, tornando todo o trabalho mais eficiente.

Além da competência profissional da equipa, todos aqueles com que contactei foram sempre recetivos a quaisquer dúvidas que colocasse e auxiliaram-me sempre que necessário em qualquer tarefa. No início do estágio foi-me alocada uma orientadora que me acompanhou durante o estágio. Fui também acompanhada por um dos colaboradores principalmente responsável pelas tarefas que realizei ao longo do estágio e, como tal, era o mais apto a ensinar-me e ajudar-me em todas as questões diretamente relacionadas com as minhas funções. Apesar disto, fui interagindo com vários colaboradores ao longo do estágio, para esclarecer dúvidas ou pedir ajuda na realização de tarefas, e pude notar o apoio e disponibilidade que todos mostraram para comigo.

### **2.1.3. Contacto com diferentes tipos de documentação e sistemas documentais**

Como parte integrante do grupo de PQ do departamento, muito do meu tempo foi despendido com diferentes tipos de documentação relacionada com os processos de fabrico e embalagem dos medicamentos. Ao longo do estágio, fui maioritariamente responsável pela elaboração de PQRs, que são uma revisão da qualidade periódica e regular que deve ser realizada para todos os medicamentos autorizados. Basicamente consiste num resumo de todas as etapas envolvidas no processo de fabrico ou embalagem e que possam influenciar a qualidade do processo e/ou do produto final.<sup>2</sup> A elaboração destes documentos requer uma recolha de informação extensiva, recorrendo a outros documentos, a várias bases de dados e sistemas de gestão documental e ainda a *softwares* de análise de dados. Assim sendo, além dos PQRs, contactei com outros tipos de documentação, como os registos de lote de fabricação ou *Manufacturing Batch Records* (MBRs) e os registos de lote de embalagem ou *Packaging Batch Records* (PBRs), onde são descritos todos os passos de fabricação ou embalagem dos medicamentos, respetivamente; Certificados de análise (CoAs), onde são apresentados os resultados de análises de controlo de qualidade; Relatórios de desvio que, por sua vez podem desencadear ações corretivas ou ações preventivas (CAPAs) e alterações que devem ser documentadas em *Change Control* (CC), que devem ser igualmente contidos no PQR; listagens de Reclamações em *Microsoft Excel*, e contratos com clientes. Alguns dados relativos aos lotes produzidos ou embalados podiam ser encontrados na plataforma SAP e grande parte da documentação, incluindo desvios, CC, CAPAs, especificações dos medicamentos e princípios ativos, encontravam-se em sistemas de gestão documental e de processos, como o Ennov e o

Veeva Vault. Como tal, foi necessário aceder também a várias bases de dados e sistemas de gestão documental (plataforma SAP, EnnovDoc e Veeva Vault) e ainda a um *software* de análise de dados (ferramenta de análise estatística JMP). Assim, o estágio permitiu-me contactar, não só com vários tipos de documentação, mas também com diferentes *softwares* e sistemas documentais.

#### **2.1.4. Autonomia e responsabilidade**

Desde o início do estágio foi-me dada, assim como a todos os estagiários, autonomia na realização das várias tarefas. Apesar de ter o apoio da minha orientadora e de outros colaboradores sempre que precisasse, normalmente apenas me era pedido que realizasse uma tarefa, era-me explicado o que devia fazer e seguia-se uma breve formação, após a qual deixavam que completasse a tarefa com autonomia. Isto transmitiu-me a sensação de que os colaboradores do departamento confiavam em mim e na minha capacidade de cumprir de forma autónoma as minhas funções, o que contribuiu para que me sentisse confiante na realização das tarefas. Isto permitiu ainda que desenvolvesse também um sentido de responsabilidade relativamente às funções que desempenhava pois, apesar de todo o meu trabalho ser sempre revisto e corrigido por um colaborador, se qualquer erro fosse detetado, uma parte da responsabilidade seria minha, pois era eu quem despendia mais tempo com as minhas tarefas e com os meus documentos.

Também graças à autonomia que me foi dada, fui conseguindo tornar-me mais organizada na gestão de tempo. Desde o início do estágio me foi pedido pela minha orientadora que preenchesse diariamente um ficheiro *Microsoft Excel* com a distribuição aproximada de tempo que despendera com cada tarefa nesse dia. Fui sempre preenchendo o ficheiro e, ao fim de um tempo, consegui interpretar os dados numéricos e ter uma noção quantificável da minha produtividade, percebendo em que tarefas demorava mais tempo e porquê, e o que podia ser feito para melhorar a minha gestão de tempo.

### **2.2. Pontos Fracos**

#### **2.2.1. Integração apenas numa das equipas**

Como mencionei, ao longo do meu estágio, estive sempre inserida no grupo de PQ. Nesta equipa, fui adquirindo alguns conhecimentos, construí boas relações com os seus membros e, principalmente, senti-me constantemente desafiada, o que me permitiu crescer a nível profissional e sentir uma evolução constante.

Apesar de todas estas vantagens, considero uma desvantagem o facto de não ter tido contacto mais direto com as restantes equipas. Depois de um estágio de 3 meses no

Departamento de QA, apenas fiquei a conhecer com clareza as funções da equipa de PQ, sendo que algumas das tarefas desempenhadas pelos membros das outras equipas permanecem completamente desconhecidas para mim. Considero que isto prejudica o meu conhecimento do mundo da Garantia de Qualidade e de todas as vertentes que este engloba.

### **2.2.2. Alteração do sistema documental**

No ano de 2021, a BLPH deixou de usar o Sistema Documental Ennov Doc em detrimento do Veeva Vault. O período de transição entre os dois sistemas sobrepôs-se ao meu período de estágio, o que implicou que eu conhecesse bem e conseguisse trabalhar com os ambos os sistemas. Esta transição foi algo confusa ao início, pois as diferenças são bastantes entre os dois sistemas, apesar de a funcionalidade ser a mesma. Assim que senti que já dominava, ou pelo menos estava mais à-vontade com o Ennov Doc, este deixou de ser utilizado quase completamente, e tive de começar a aprender do zero o modo de funcionamento do Veeva Vault. Uma vez que o Veeva Vault era novidade tanto para mim como para os restantes colaboradores da Bluepharma, esta aprendizagem teve de ser feita praticamente por conta própria, o que acarreta também os seus desafios, especialmente numa altura em que a aquisição de novos conhecimentos já era constante, pois praticamente tudo era uma novidade.

Também devido a esta alteração, durante o meu estágio, foi alterado o *layout* de alguma documentação, o que levou a mais um período de aprendizagem e adaptação a novas formas de desempenhar a mesma tarefa.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Formação contínua**

Num período inicial, o meu estágio focou-se não só na realização de tarefas mais simples, que me prepararam para as tarefas mais complexas que vim a realizar mais tarde, mas também na aquisição de conhecimentos teóricos que me prepararam para lidar com os sistemas informáticos e me elucidaram também quanto aos diferentes departamentos da BLPH e quanto a regras de segurança. Nos primeiros dias de estágio, completei várias formações em que tinha de assistir a vídeos e no fim responder a questões sobre os mesmos. Esta formação foi contínua, sendo que ao longo do estágio li alguns Procedimentos Operativos Normalizados (PONs) (ou *Standard Operating Procedures*, SOP), relevantes para as tarefas que desempenhei, mas também sobre normas de segurança e o funcionamento da empresa.

Além disto, assisti ainda a algumas formações dadas por colaboradores da empresa e que pretendiam dar a conhecer novos sistemas e regras a todos os colaboradores. Todas estas

formações contribuíram para a minha evolução enquanto colaboradora de QA, tendo ajudado a que me sentisse cada vez mais confiante e autónoma nas tarefas que desempenhava.

### **2.3.2. Visita aos setores de produção e embalagem**

Ainda na primeira semana de estágio, tive oportunidade de realizar uma visita aos setores de produção e embalagem, com a Doutora Florbela Santos, responsável pela Supervisão da Fabricação, no âmbito da QA. Nesta visita, pude observar de perto os diferentes passos envolvidos na produção de formas farmacêuticas orais sólidas. Isto revelou-se bastante útil mais tarde na elaboração de PQRs de *Bulk*, uma vez que na elaboração destes documentos se faz uma avaliação da qualidade de fabrico e, como tal, é uma grande mais-valia ter um conhecimento mais prático dos vários procedimentos, de forma a fazer uma avaliação mais concreta. Também a observação do processo de embalagem foi útil para a elaboração de PQRs de Produto Acabado pelos mesmos motivos.

### **2.3.3. Filosofia Kaizen**

A BLPH rege-se pela filosofia *Kaizen*, que se foca na mudança (“*Kai*”) para melhor (“*Zen*”), com o objetivo de melhoria contínua.<sup>3</sup> No Departamento de QA, esta metodologia reflete-se na realização de reuniões diárias entre os membros do departamento, de modo a que todos se mantenham a par das tarefas realizadas pelos restantes colaboradores.

Uma vez que o departamento de QA se divide em 4 grupos, à segunda e sexta-feira realizam-se 4 reuniões, entre cada grupo e incluindo a chefe do departamento, que participa em todas as reuniões. A reunião de segunda-feira realiza-se por norma de manhã e cada colaborador deve apresentar o seu plano semanal, com as tarefas que vai realizar em cada dia. Por outro lado, a reunião de sexta-feira decorre geralmente da parte da tarde e cada colaborador informa os restantes relativamente ao cumprimento ou não do seu plano e objetivos semanais estabelecidos. Estas reuniões têm a grande mais-valia de facilitar a gestão de tempo a nível pessoal, mas também de permitir que todos os membros da equipa saibam os planos, objetivos e dificuldades de cada um, permitindo assim uma comunicação constante e fortalecendo o espírito de *entrepajuda*.

Nos restantes dias da semana, realiza-se uma reunião, de manhã, com todos os membros do departamento e, em cada dia, todos os colaboradores de uma ou várias equipas apresentam os seus indicadores pessoais (*Key Performance Indicators – KPIs*). Estas reuniões diárias permitem que todos os colaboradores saibam as tarefas realizadas em cada equipa.

Sendo que o meu estágio se realizou essencialmente em teletrabalho, estas reuniões foram o principal contacto que tive com os colaboradores do departamento, sendo mesmo o

único contacto que tive com alguns deles. Uma vez que ao longo do meu estágio integrei apenas uma das equipas, estas reuniões deram-me oportunidade de contactar indiretamente com as funções desempenhadas pelos membros das restantes equipas.

#### **2.3.4. Crescente exigência das tarefas ao longo do estágio**

Como já referi, o meu estágio incidiu principalmente na elaboração de PQRs. Numa fase inicial, estes eram mais simples, correspondendo, por exemplo, a medicamentos com poucos lotes produzidos/embalados nesse ano ou apenas uma dosagem de princípio ativo. Ao longo do estágio fui realizando PQRs cada vez mais complexos, com maior número de lotes, diferentes dosagens, diferentes fornecedores de princípio ativo, etc. Considero que foi positivo elaborar PQRs mais simples numa fase inicial, pois permitiu-me compreender melhor o que tinha de fazer. Quando adquiri mais conhecimentos e prática na utilização das diferentes ferramentas e obtenção de dados, foram-me alocados PQRs mais complexos, que implicavam um maior investimento de tempo. O facto de o nível de dificuldade dos PQRs ter aumentado gradualmente permitiu-me ter uma evolução constante até ao final do estágio. Uma vez que o meu estágio se concretizou maioritariamente em regime de teletrabalho, esta crescente exigência foi fundamental para que a minha experiência do estágio em indústria se tornasse mais estimulante e proveitosa.

### **2.4. Ameaças**

#### **2.4.1. Regime de teletrabalho**

O meu estágio realizou-se em contexto de pandemia, numa altura em que várias medidas tinham sido implementadas na BLPH de forma a minimizar o contacto entre os colaboradores, prevenindo assim possíveis contágios. De forma a limitar as deslocações à empresa, foi implementado um regime de trabalho remoto preferencial para os colaboradores que desempenhassem funções de escritório. Uma vez que eu me enquadrava neste grupo, grande parte do meu estágio decorreu em regime de teletrabalho, o que implicou que tivesse muito menos contacto com os colaboradores do departamento de QA do que teria numa situação normal, prejudicando as interações com a minha orientadora, mas também com outros colaboradores aos quais tive de recorrer para esclarecer dúvidas e para melhor desempenhar as minhas tarefas. O facto de o meu estágio se ter realizado praticamente em regime de trabalho remoto dificultou também a minha execução de algumas tarefas numa fase inicial em que surgiam mais dúvidas, uma vez que não era tão rápido contactar um colaborador como seria presencialmente e por vezes as mensagens demoravam a chegar, impossibilitando a

realização fluida das tarefas, que acabavam por demorar mais tempo do que o necessário resultando numa menor produtividade.

#### **2.4.2. Plano curricular do MICF**

O MICF tem um plano de estudos bastante completo e que nos prepara para um futuro profissional em várias áreas do setor farmacêutico. Apesar de incluir uma cadeira relativa à QA, penso que esta não nos prepara corretamente para as funções desempenhadas nesta área, nomeadamente em contexto de IF. A unidade curricular de Gestão e Garantia de Qualidade (GGQ) aborda as Boas Práticas de Fabrico e algumas Normas ISO (9001, 14001 e 19001), cujo conhecimento é imprescindível para qualquer profissional da área da Qualidade, no entanto, os conteúdos lecionados ficam aquém daquilo que é e faz um profissional de QA na IF.

Pessoalmente, quando me candidatei ao estágio na BLPH, não incluí o departamento de QA nas minhas opções, uma vez que GGQ era o único contacto que tinha tido com a área e, tendo em conta o programa da unidade curricular, não me pareceu algo que gostaria de seguir no futuro e não me havia despertado curiosidade. Antes deste estágio, não compreendia ao certo as funções de um colaborador de QA e não as imaginava tão extensas e com tanta complexidade e diferenças entre si.



### **3. Considerações Finais**

Este estágio, além de ser o meu primeiro contacto com a Garantia de Qualidade, foi também o meu primeiro contacto com a IF no geral, tendo por isso contribuído para alargar os meus horizontes quanto a futuras perspetivas profissionais.

Ao longo do estágio fui maioritariamente responsável pela elaboração de PQRs, documentos de elevada relevância na área da QA e com implicância em todo o ciclo de vida do produto. O contacto com estes documentos, assim como a visita aos departamentos de produção e embalagem, permitiu-me compreender a importância da QA na segurança e eficácia dos medicamentos. Esta é uma área cada vez mais exigente, na qual o farmacêutico, um profissional altamente especializado no medicamento, tem um papel fundamental. Com este estágio, aprendi que, apesar de não ser uma das profissões farmacêuticas mais populares, a QA é uma parte essencial de todo o processo de produção e embalagem dos medicamentos, sendo os profissionais deste setor os responsáveis pela libertação de medicamentos para o mercado, com a garantia de que estes possuem a qualidade, segurança e eficácia exigida para providenciar o melhor tratamento possível à população.

Considero que este estágio me preparou para a eventualidade de vir um dia a desempenhar funções no contexto de QA ou de outros departamentos que recorram a documentação. Toda a experiência contribuiu indubitavelmente para o meu crescimento, não só a nível profissional, mas também a nível pessoal. A nível profissional e além das competências técnicas adquiridas ao lidar com vários sistemas documentais, o estágio permitiu-me melhorar a minha capacidade de recolha e análise de dados, bem como o meu espírito crítico, ambas ferramentas essenciais na elaboração de PQRs.

Por fim, não posso deixar de agradecer à minha orientadora e restante equipa, pelo tempo e apoio que me dedicaram e por terem feito deste estágio uma agradável experiência profissional.

#### 4. Referências Bibliográficas

1. Bluepharma – *Grupo Bluepharma* [Acedido a 23 de setembro de 2021]; Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
2. Comissão Europeia – *EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice guidelines* [Acedido a 25 de setembro de 2021]; Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/chapter4\\_01-2011\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf)
3. Kaizen Institute – *What is Kaizen?* [Acedido a 25 de setembro de 2021]; Disponível em: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>

# **Capítulo III**

## **Monografia**

“The Therapeutic Potential of Psychoplastogens”

Sob orientação da Professora Doutora Teresa do Carmo Pimenta Dinis Silva

## **Abreviaturas**

**2-CB** – 2,5-dimethoxy-4-bromophenethylamine

**5-HT<sub>2A</sub>** – Serotonin 2A Receptor

**AMPA** –  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

**AUD** – Alcohol Use Disorder

**BBB** – Blood-Brain Barrier

**BDNF** – Brain-Derived Neurotrophic Factor

**BPRS-AD** – Brief Psychiatric Rating Scale (Anxious-Depression subscale)

**COVID-19** – Corona Virus Disease

**DMT** – N,N-dimethyltryptamine

**DOI** – 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine

**DSM** – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**EMA** – European Medicines Agency

**FDA** – Food and Drug Administration

**GABA** – Gamma-aminobutyric Acid

**HAM-D** – Hamilton Rating Scale for Depression

**LSD** – Lysergic Acid Diethylamide

**MADRS** – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

**MAO** – Monoamine Oxidase

**MDMA** – 3,4-Methylenedioxymethamphetamine

**NMDA** – N-methyl-D-aspartate

**mRNA** – messenger Ribonucleic Acid

**mTOR** – Mammalian Target of Rapamycin

**OCD** – Obsessive Compulsive Disorder

**PFC** – Prefrontal Cortex

**PI3K** – Phosphoinositide 3-Kinase

**PTSD** – Post-Traumatic Stress Disorder

**QIDS-SR** – Quick Inventory of Depressive Symptoms Rating Scale

**SAD** – Social Anxiety Disorder

**SSRI** – Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

**STAI** – State-Trait Anxiety Inventory

**TrkB** – Tropomyosin Receptor Kinase B

**VEH** – Vehicle

## Resumo

O cérebro humano tem a capacidade de reorganizar os circuitos neuronais através de um processo chamado plasticidade neuronal. Pensa-se que a perda desta capacidade pode estar na origem de doenças psiquiátricas, como a depressão e a ansiedade, que muitas vezes são crónicas e não dispõem de uma terapêutica eficaz. Nos últimos anos, foram descobertas várias moléculas com a capacidade de induzir plasticidade neuronal, às quais foi dado o nome de “*Psychoplastogens*”. Alguns exemplos destes compostos são LSD, psilocibina, DMT e MDMA, todos previamente conhecidos no mundo da psiquiatria pelos seus efeitos psicoativos. Devido às suas ações farmacológicas no sistema nervoso central e à sua capacidade de estimular a plasticidade neuronal, vários cientistas sugerem que estes compostos podem ser úteis no tratamento de doenças psiquiátricas, o que os torna interessantes no campo da neuropsiquiatria. Vários estudos evidenciaram efeitos comportamentais positivos e um bom perfil de segurança para a maior parte destes compostos, tanto em indivíduos saudáveis, como em pessoas com distúrbios psiquiátricos. Apesar de ser ainda necessário ultrapassar alguns desafios, a crescente evidência do potencial destas moléculas no tratamento destas patologias poderá revolucionar a área da neurofarmacologia como a conhecemos.

**Palavras-chave:** *psychoplastogens*, LSD, psilocibina, DMT, MDMA, distúrbios psiquiátricos.

## **Abstract**

The human brain has the ability to reshape its neuronal pathways in a process known as neuronal plasticity. The loss of this capacity has been theorized to result in neuropsychiatric disorders, which are often chronic and lacking in effective therapies. In recent years, scientists have discovered several molecules with the capacity to induce neuronal plasticity, which they have named psychoplastogens. Some examples of these compounds are LSD, psilocybin, DMT and MDMA, all of which were formerly known in the field of psychiatry for their psychoactive effects. Due to their pharmacological actions in the central nervous system and their ability to promote plasticity, these compounds have been suggested to be useful in the treatment of neurological disorders, which makes them interesting in the field of neuropsychiatry. Various studies so far have evidenced positive behavioral effects and good safety profiles for most of these compounds in healthy people as well as in people with psychiatric disorders. Although there are still some challenges to overcome, growing evidence of the potential of these molecules in the treatment of several diseases might transform neuropharmacology as we know it today.

**Keywords:** psychoplastogens, LSD, psilocybin, DMT, MDMA, neuropsychiatric disorders.

## I. Introduction

The human brain has the astounding capacity to adapt and transform throughout our lives, through an ability known as neuronal plasticity. The impairment of this characteristic is thought to be the origin, or at least involved in the progress of many psychiatric and neurological disorders.<sup>1</sup>

In the last decades, research of new molecules effective in the treatment of neuropsychiatric disorders has seen stagnant progress. The treatments already available have found many setbacks, such as frequent adverse effects, demanding posology and long-lasting treatment which lead to low adherence to treatment and generally poor prognosis.<sup>2-4</sup> In addition, many of these neuronal diseases can cause disability and are generally associated with heavy socioeconomic costs, social discrimination and other burdens which severely impact the lives of patients.<sup>3</sup> For all these reasons, the discovery of new therapeutic solutions that improve the chances of remission and the quality of life of these patients has become inevitably urgent.

The human brain reacts to disease by decreasing circuits that drive constructive behavior and simultaneously enhancing circuits responsible for maladaptive behavior. The young brain is generally able to recover the healthy balance of these pathways with the right stimuli, however, the same cannot be said of the adult brain, which is significantly less plastic. Therefore, adult brains might require an artificial stimulation of plasticity in order to reestablish the normal functioning of the damaged pathways, following traumatic events. Thus, it is expected that several brain diseases can be improved by promoting both plasticity and the rebalancing of pathways. Some examples of diseases that are caused by the imbalance of neuronal circuits are stress-related mood and anxiety disorders.<sup>1</sup>

Neuronal plasticity induced by molecules is a well-documented phenomenon which occurs as a consequence of treatment with different classes of small molecules. These molecules are, for example, the traditional antidepressants, which attain this effect commonly through regulating neurotrophic factors, which takes time (similar to their effects on behavior) meaning chronic administration is required. Thus, molecules that can induce plasticity at a much faster rate are a promising alternative to the currently available therapeutic options.<sup>1</sup>

In this context, psychoplastogens come to light as important and promising allies to treat the neurological and psychiatric conditions mentioned above. Psychoplastogens are molecules that can induce neuronal plasticity by promoting the growth of neurites and dendritic spines and even forming new synapses. Research suggests that psychoplastogens are promising allies in the treatment of neuropsychiatric illnesses. Despite being fairly recent, studies in this area



have already made astounding discoveries concerning the cellular and molecular mechanisms through which these compounds promote neuronal plasticity. Curiously, western science has been familiar with some of these drugs for decades and, even though oblivious to their psychoplastogenic properties, scientists have already studied the effects of these drugs in humans as well as their therapeutic potential in psychiatric conditions.

Here, I will be introducing different psychoplastogenic compounds which have shown promising results in recent studies. I will describe their known or speculated mechanisms of action as well as their therapeutic potential supported by clinical studies. Lastly, I will present some of the current challenges regarding these molecules along with some possible solutions to overcome these concerns and will also provide insight into where future research might be headed.

## **2. The psychoplastogens**

The term “psychoplastogen” originates from the Greek “psych” (mind), “plast” (molded) and “gen” (producing) and refers to a new class of active molecules which possess the unique ability to modulate the brain due to rapidly inducing plasticity.<sup>5</sup>

More specifically, a compound is classified as a psychoplastogen if it has the ability to induce a measurable change in neuronal plasticity (such as alterations in the density of dendritic spines, number of synapses and neurite growth) upon single administration and within a short period of time (generally 1-3 days). Ideally, this compound would also result in long-lasting behavioral changes, extending beyond the drug’s acute effects, since their impact on plasticity allows the reshaping of neuronal pathways by subsequent stimuli.<sup>1</sup>

According to pharmacodynamic properties, psychoplastogens can be divided in four different types:

- classic or serotonergic psychedelics: 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonists (LSD, psilocybin, DMT);
- empathogens or entactogens: mixed serotonin and dopamine reuptake inhibitors and releasers (MDMA);
- dissociative anesthetic agents: N-methyl-D-aspartate (NMDA) agonists (ketamine);
- atypical hallucinogens: affect multiple neurotransmitters.<sup>6</sup>

According to their molecular structure, serotonergic psychedelics and entactogens can be classified in different categories:

- tryptamines (N,N-dimethyltryptamine [DMT] and psilocin);

- ergolines (lysergic acid diethylamide [LSD]);
- amphetamines (2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine [DOI] and 3,4-Methylenedioxymethamphetamine [MDMA]).<sup>5</sup>

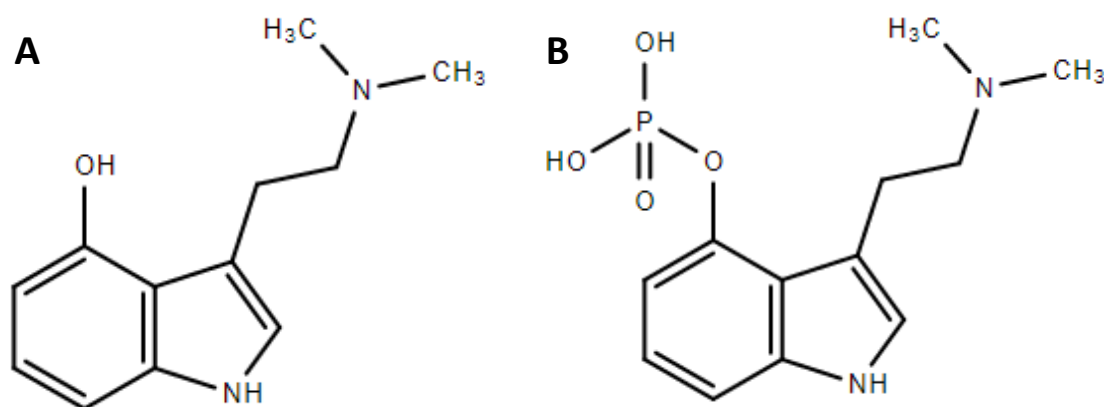
Every compound mentioned here has received attention from scientists, however, only ketamine has seen regulatory approval. In 2019, both the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) approved esketamine (the S-enantiomer of ketamine) for the treatment of multiple-treatment resistant depression.<sup>7</sup>

Here, I will be focusing on the serotonergic psychedelics psilocybin, LSD, and DMT, as well as the entactogen MDMA, as these compounds have shown promising results in clinical studies so far and have not been approved by regulatory authorities yet.

## 2.1. Tryptamines

### 2.1.1. Psilocybin

Psilocybin (Figure 1-A) is a naturally occurring alkaloid found in over 100 mushroom species, mainly of the genus *Psilocybe*. Upon ingestion, it is metabolized through dephosphorylation in psilocin, also known as 4-hydroxy-dimethyltryptamine (Figure 1-B). Psilocybin is probably unable to cross the blood-brain barrier (BBB), however, psilocin is significantly more lipophilic and thus can freely cross the BBB.<sup>8</sup> Therefore, psilocin is thought to be the active compound responsible for producing both psychedelic and psychoplastogenic effects.<sup>9</sup>



**Figure 1** – Chemical structure of psilocybin (A) and psilocin (B).

Psilocybin was first identified by Albert Hofmann in “magic mushrooms”, famous due to their psychedelic properties.<sup>10</sup> In 1960, the pharmaceutical company Sandoz marketed psilocybin under the name “Indocybin” as an experimental medicine.<sup>2</sup> Despite being relatively recent in western science, south-American natives have used it for centuries. The Aztec

civilization, for example, used these mushrooms in healing and in religious rituals and knew them as *teonanácatl*, which translates to “god’s flesh”.<sup>11</sup>

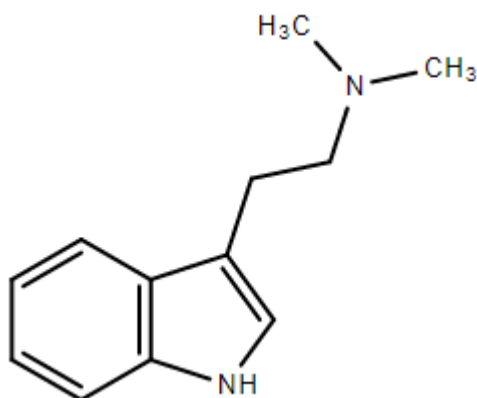
In the decade of 1960, clinical studies evidenced psilocybin’s ability to produce an altered state of consciousness along with subjective symptoms, such as “marked alterations in perception, mood, and thought, changes in experience of time, space, and self”. At this time, psilocybin was also used as a model to better understand the pathogenesis of certain mental disorders and appeared to be a promising ally in psychotherapy.<sup>12</sup>

However, after experiencing a rise in popularity in the 1960’s as a recreational drug used for its hallucinogenic effects, psilocybin was classified as a Schedule I controlled substance under U.S. law in 1970.<sup>12</sup> Schedule I drugs are considered to have no currently accepted use in medicine and a high potential for abuse. This classification put an end to its use in clinical practice and the study of its medical properties was put on hold for decades.<sup>7</sup>

However, scientists remained curious about psilocybin and its possible medical uses and in the decade of 1990 human studies were retrieved. Due to its relative safety, moderately long duration of acute effects, and good pharmacokinetics, psilocybin is one of the most popular psychedelics in clinical trials. Recent studies have evidenced its therapeutic potential in various neuropsychiatric disorders.<sup>12</sup>

### 2.1.2. DMT

N,N-dimethyltryptamine (DMT) (Figure 2) is a psychedelic compound produced endogenously in mammals, although its biological function in the human body is still unknown. Unlike psilocybin, this compound is ubiquitous, being present in a wide variety of plant and animal species.<sup>13</sup>



**Figure 2** – Chemical structure of N,N-DMT.

Structurally, DMT is remarkable for its simplicity. Due to its small size and hydrophobic characteristics, this compound can freely cross the BBB. DMT is the representative molecule

of all indole-containing serotonergic psychedelics, such as LSD and psilocybin, which makes it interesting in the field of psychopharmacology.<sup>13</sup>

DMT is present in Ayahuasca, a decoction known for producing mind-altering effects which has been used for centuries by South American native tribes.<sup>11</sup> Because DMT is metabolized in an inactive compound when taken orally, ayahuasca is prepared by boiling the leaves of the *Psychotria viridis* plant and the bark of the *Banisteriopsis caapi* vine, which contains b-carboline alkaloids capable of inhibiting monoamine oxidase (MAO), the liver enzyme typically in charge of breaking down DMT.<sup>11,13</sup>

In the second half of the 20<sup>th</sup> century, several scientific studies suggested that DMT had mood-elevating and calming properties at lower doses.<sup>14</sup> The anti-depressant and anxiolytic effects of ayahuasca have been evidenced through studies in both healthy volunteers and animals.<sup>15</sup> However, like psilocybin and LSD, DMT is a controlled substance, which makes clinical research on its effects and therapeutic potential quite challenging.<sup>13</sup>

## 2.2. Ergolines

### 2.2.1. LSD

Lysergic acid diethylamide (LSD) (Figure 3) is a semisynthetic molecule with psychedelic properties.<sup>16</sup> It is a derivative of ergotamine, naturally produced by the fungi *Claviceps* spp.<sup>11</sup> LSD binds primarily to serotonergic receptors and promotes conformational changes in these receptors which make the bond more stable.<sup>17</sup> This is speculated to be the reason why LSD produces long lasting psychoactive effects and has exceptionally high potency, with active doses ranging between 0.5 and 2 µg/kg.<sup>18</sup>

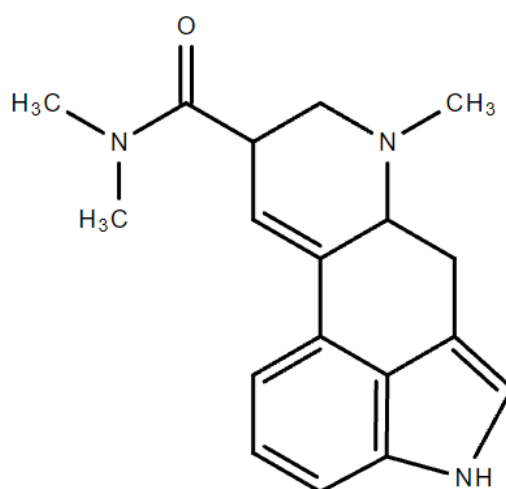


Figure 3 – Chemical structure of LSD.

The psychoactive effects of LSD were first discovered in 1943 at Sandoz Laboratories by Albert Hofmann, while he attempted to obtain a circulatory and respiratory stimulant.<sup>19</sup> The

chemist accidentally ingested traces of an ergot derivative he had synthesized and then self-experimented to confirm the effects.<sup>20</sup> Hofmann convinced Sandoz to commercialize LSD under the trade name “Delysid”, making it available to scientists interested in researching its properties.<sup>7</sup>

During the decades of 1950 and 1960, LSD became widely available and was used in psychotherapy sessions for the treatment of depression, addiction, pain and anxiety related to terminal cancer.<sup>21</sup> LSD eventually started to stand out in the world of psychiatry due to its safety, especially in comparison with other psychotropic drugs used at the time, in particular the barbiturates. In a long-term follow up study of the influence of the many LSD administrations given in these decades, it was concluded that the level of psychiatric disorders did not increase, which further supported the safety of administering LSD.<sup>7</sup>

Alcoholism was one of the therapeutic applications of LSD studied at the time and six randomized control studies were carried to investigate its potential before the compound was banned in 1967.<sup>7</sup> More recently, a modern meta-analysis gathered and evaluated these data and concluded that LSD was at least as efficacious in the treatment of alcoholism as any treatment available today.<sup>22</sup>

## 2.3. Amphetamines

### 2.3.1. MDMA

3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA) (Figure 4) is a psychoactive compound famously known for its stimulant and prosocial effects, which led to its recreational use by teenagers and young adults in dance party culture.<sup>23</sup>

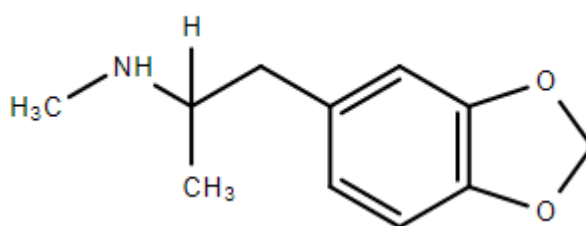
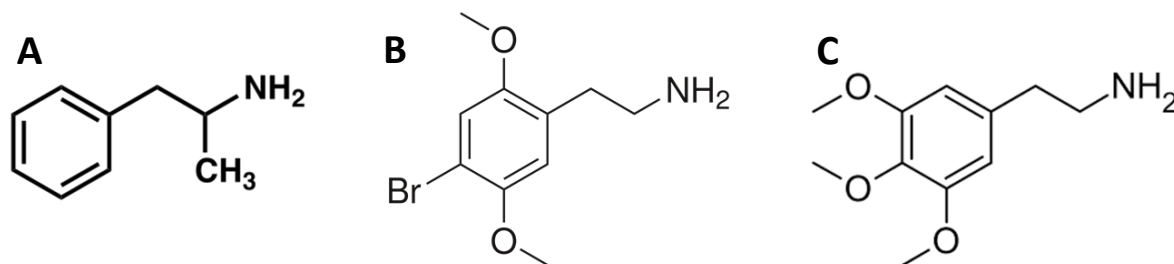


Figure 4 – Chemical structure of MDMA.

Upon administration, MDMA rapidly crosses the BBB due to its small size and hydrophobic nature. This compound is structurally related to amphetamine as well as to 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI), 2,5-dimethoxy-4-bromophenethylamine (2C-B), and mescaline, which are hallucinogens (Figure 5). Therefore, the effects produced by MDMA share similarities with those produced by both psychostimulants and hallucinogens.<sup>23</sup> However, MDMA produces interoceptive effects that are quite different from those produced by either

of these classes. Interoceptive effects relate to the sense we have of the internal state of our body, such as feeling hot, cold, hungry or thirsty for example. MDMA is classified as weakly hallucinogenic.<sup>24</sup>



**Figure 5** – Chemical structure of amphetamine (5- A), 2C-B (5- B) and mescaline (5- C).

Due to their unique properties, MDMA and related molecules originated a new class known as “empathogens”, a name coined by Ralph Metzner in the decade of 1980. Empathogens have a singular propensity to induce feelings of closeness and empathy with others. In order to reduce the ambiguity and confusion associated with this term, it was later replaced with the name “entactogen”, meaning “produces a touching within”, from the greek “en” (within), “tactus” (touch), “gen” (to produce).<sup>23</sup>

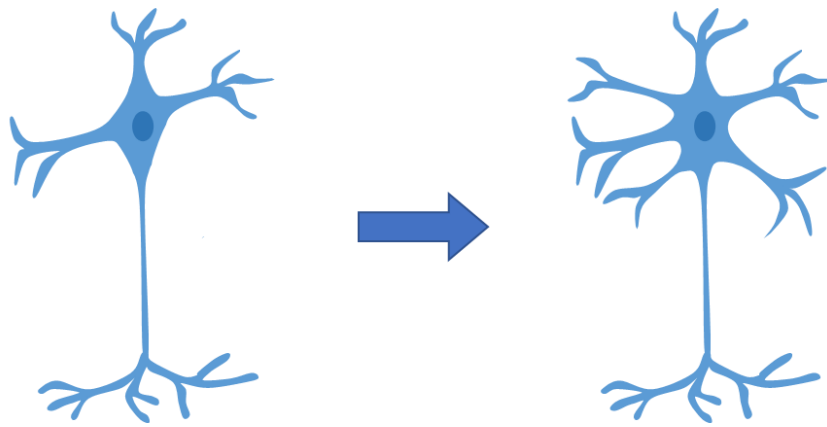
### 3. Mechanisms of Action

Some of the actions which have been suggested to be common to all psychoplastogens are promotion of neuritogenesis, spinogenesis, and synaptogenesis, along with modulation of neuronal network connectivity. Evidence suggests that these effects might be achieved through tropomyosin receptor kinase B (TrkB) and mammalian target of rapamycin (mTOR) dependent mechanisms as well as mediation by the 5-HT<sub>2A</sub> receptor.<sup>5</sup>

#### 3.1. Cellular Mechanisms of Action

##### 3.1.1. Promotion of neuritogenesis

Atrophy of cortical neurons is thought to be involved in the development of neuropsychiatric disorders.<sup>25,26</sup> Neuritogenesis refers to the sprouting of neurites from a cell, a phenomenon which usually occurs in the initial developmental stages of morphologically mature neurons (Figure 6).<sup>27</sup>



**Figure 6** – Schematic representation of neuritogenesis. Adapted from Shimada.<sup>28</sup>

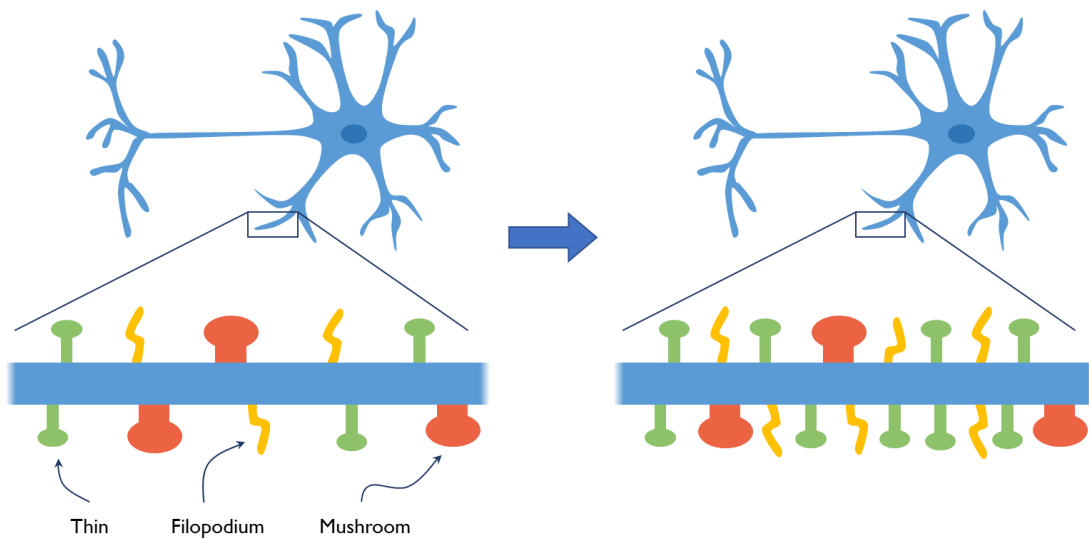
In an experiment published in 2018, Ly *et al.*<sup>5</sup> tested several psychedelic compounds, representing different structural classes: DOI (amphetamine), DMT (tryptamine), and LSD (ergoline) and compared the results with previous ones from similar experiments with ketamine. The team tested the effects of the compounds *in vitro* with cultured rodent cortical neurons and the effects of LSD and DOI *in vivo*, with *Drosophila* larvae. Figure 7 shows representative tracings of cortical neurons in culture (VIP-6) with DOI, DMT and LSD in comparison with neurons treated with vehicle (VEH). The study demonstrated that nearly every molecule studied had the capacity to robustly promote neuritogenesis. Molecules from the three classes all had comparable effects. They also found that most of the compounds in study were more potent than ketamine, especially LSD. The team also hypothesized that compound-induced plasticity might be an evolutionarily conserved mechanism, since their study showed that psychedelics have the ability to alter neuronal structure both in vertebrate (rats) and invertebrate (*Drosophila*) species.



**Figure 7** – Representative tracings of cortical neurons in culture (VIP-6) treated with DOI, DMT and LSD in comparison with neurons treated with vehicle (VEH). Adapted from Ly *et al.*<sup>5</sup>

### 3.1.2. Promotion of spinogenesis and synaptogenesis

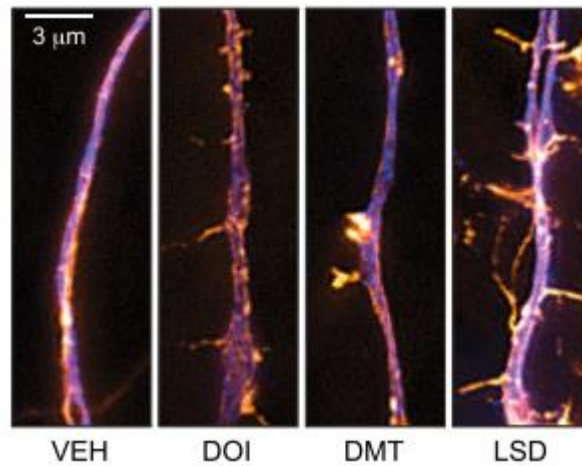
Along with dendritic atrophy, loss of dendritic spines is a hallmark of mood and anxiety disorders.<sup>25,26</sup> The growth of new dendritic spines in neurons is designated spinogenesis (Figure 8) and the formation of new synapses is known as synaptogenesis.<sup>29</sup>



**Figure 8** – Schematic representation of spinogenesis and the different types of spines. Adapted from Stratton & Khanna.<sup>30</sup>

In the same experiment carried out by Ly and his team<sup>5</sup>, it was evidenced that the tryptamine, ergoline and amphetamine classes of psychedelics all led to a higher number of dendritic spines per unit length. Once again, LSD stood out by almost doubling the number of spines per 10  $\mu\text{m}$  (Figure 9). Treatment of cultured cortical neurons with these compounds had no effect on the size of synapses but altered the overall morphology of dendritic spines, leading to higher numbers of immature spine types (thin and filopodium), while more mature spines (mushroom) became less prevalent (Figure 8). The team also studied the effects of infusing DMT in the PFC of adult rats and found that the density of dendritic spines on cortical pyramidal neurons was significantly increased 24 hours after treatment. This effect was comparable with that induced by the same dose of ketamine. They also observed functional effects, increasing both the frequency and amplitude of spontaneous excitatory postsynaptic currents in the PFC. These effects were produced to a similar extent by different doses: 10 mg/kg, which is supposedly hallucinogenic, and 1 mg/kg doses, which is thought to be sub-hallucinogenic.





**Figure 9** – Representative images of cortical neurons DIV-19 treated with DOI, DMT and LSD for 24 hours and compared with neurons treated only with vehicle (VEH) (control), demonstrating an increase in the number of dendritic spines. Adapted from Ly *et al.*<sup>5</sup>

### 3.1.3. Alterations in Functional Connectivity

Functional connectivity is the term used to describe the temporal coincidence of neurophysiological events which occur in separate, physically distant brain areas. If increased activity in one region is statistically associated with increased activity in another, these regions are said to show functional connectivity. If there is a consistent correlation between these two regions, they will be considered part of the same network.<sup>31</sup>

Studies suggest that connectivity has a fundamental role in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders.<sup>32,33</sup> Major depressive disorder has been associated with a loss of connectivity between the PFC and amygdala, which has been hypothesized to result in reduced cognitive control of emotion, leading to persistent negative emotional reactions, characteristic of depression.<sup>34</sup> Recent studies have reported altered connectivity between several other brain regions in this disease.<sup>35–38</sup> However, this is not specific of depression, as scientists have suggested that a dysregulation of connectivity between PFC networks and their target limbic regions lead to changes in emotional, cognitive, and autonomic regulation, which characterize mood disorders.<sup>37</sup>

Imaging studies have shown that psychoplastogens modify the functional connectivity between frontal and parietal brain structures, altering the information flow between brain regions during acute effects. In an experiment with DMT, Alonso *et al.*<sup>39</sup> found significant alterations in the coupling of brain oscillations between anterior and posterior recording sites. It was found that frontal sources reduced their influence over central, parietal and occipital areas, whereas posterior sources increased their influence over signals measured at anterior locations. Scientists concluded that psychedelics temporarily disrupt neuronal hierarchies by

decreasing top-down control and increasing bottom-up communication in the human brain. A previous study by Carhart-Harris *et al.*<sup>40</sup> had demonstrated that administration of psilocybin reduces functional coupling between prefrontal and parietal cortical areas of the brain. Based on this, later the same authors suggested that this mechanism enables the remodeling of the connections responsible for negative rumination.<sup>41</sup> When combined with psychotherapy, this can help patients integrate information differently and change their outlook on issues.<sup>42</sup>

## **3.2. Molecular Mechanisms of Action**

### **3.2.1. TrkB- and mTOR-Dependent Mechanism**

Neurotrophic factors are essential for the regulation of neuronal plasticity and network connectivity in the adult brain.<sup>43-45</sup> The most widely studied neurotrophic factor is the Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), which is intricately involved in synapse regulation, neurogenesis, and spinogenesis. BDNF regulates essential functions in synaptic plasticity as well as learning and memory processes.<sup>46</sup>

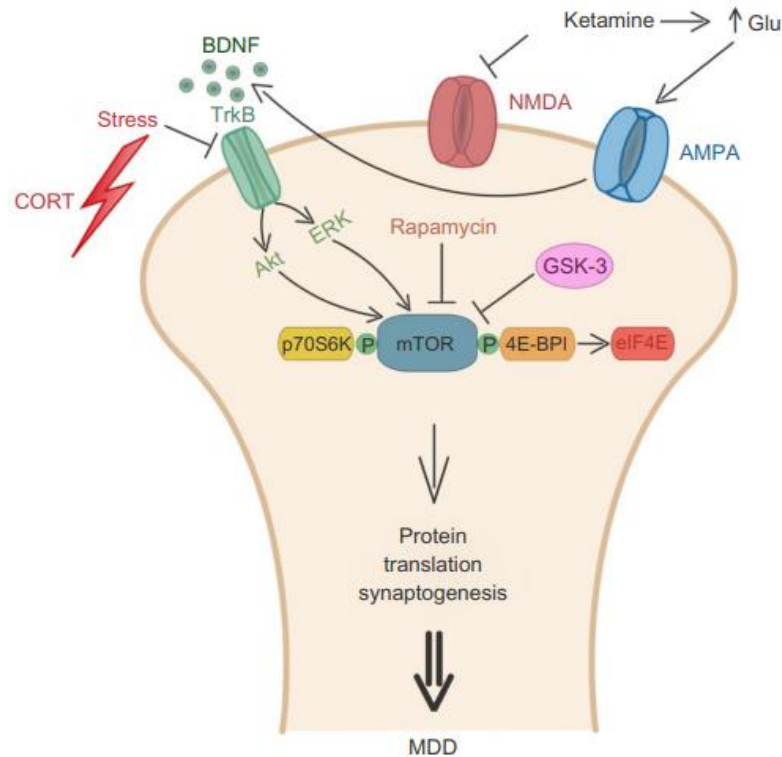
BDNF is synthesized as prepro-BDNF, a precursor protein which is cleaved into pro-BDNF and further cleaved into mature BDNF.<sup>46</sup> Neuronal stimulation leads to release of BDNF in the PFC and hippocampus. BDNF binds preferentially to the tropomyosin receptor kinase B (TrkB), triggering different signaling pathways which promote neuronal survival, neuronal plasticity, and synaptogenesis.<sup>47</sup> One of the downstream molecules of BDNF signaling pathways is the mammalian target of rapamycin (mTOR), which induces expression of synaptic proteins associated with synaptogenesis (Figure 10).<sup>48</sup>

Plasticity and network rewiring have been linked to mood disorders in several studies. The neuroplasticity hypothesis proposes that depression is triggered by a dysfunction of neuronal plasticity and neurotrophic factors are key indicators to evaluate plasticity. Evidence suggests that increasing neurotrophic factors signaling can be effective in the treatment of depression.<sup>47</sup>

Although most studies have investigated how BDNF signaling mediates depression and the effects of antidepressant drugs, evidence indicates it is also involved in anxiety disorders.<sup>49</sup> In fact, depression and anxiety are thought to be the result of similar mechanisms, which would explain why they are often comorbid and why antidepressant drugs are commonly used in the treatment of anxiety disorders.<sup>50</sup>

However, BDNF is a protein and therefore systemic administration cancels its effect due to its pharmacokinetic properties. This places substantial value on small molecules with the ability to cross the BBB and stimulate plasticity.<sup>1</sup> Psychedelic compounds have been suggested to increase levels of neurotrophic factors.<sup>5</sup> The effects of ketamine, for example, have been

demonstrated to rely on BDNF.<sup>51</sup> Ketamine blocks the NMDA receptor on gamma-aminobutyric acid (GABA)-ergic neurons increasing levels of glutamate and activating  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors and voltage-dependent calcium channels. Increased intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  mobilization leads to increased BDNF release in the PFC and hippocampus. These events will lead to activation of mTOR, which seems to be involved in the antidepressant action of this compound (Figure 10).<sup>48</sup>



**Figure 10** – Schematic representation of the BDNF/mTOR signaling pathway and how it is activated by the actions of ketamine. Adapted from Réus *et al.*<sup>48</sup>

Since the effects of ketamine have been demonstrated to rely on the BDNF/mTOR signaling pathway, C. Ly and his team<sup>5</sup> decided to assess the role of BDNF and mTOR in the neuronal plasticity induced by classical psychedelics. Dose-response studies showed that a 50 ng/ml dose of recombinant BDNF increases neuritegenesis to a similar extent as a 10  $\mu\text{M}$  DOI dose. It was also shown that a combination of the two has no added benefit, which suggests that they both act through a similar mechanism. The team found no increase in BDNF transcript and no significant increase in BDNF protein levels. However, when co-treatment with ANA-12 (a selective antagonist of TrkB) the neuritegenesis and spinogenesis induced by both psychedelics and BDNF were completely blocked.

As mentioned above, TrkB activation promotes signaling through the mammalian target of rapamycin (mTOR). Rapamycin is an mTOR inhibitor and, when coadministered with

serotonergic psychedelics, completely blocks the stimulation of neuritogenesis. This finding further confirms that mTOR activation is an essential part of psychedelic-induced plasticity.<sup>5</sup>

### **3.2.2. Effects on structural plasticity mediated by the 5-HT<sub>2A</sub> Receptor**

Classic psychedelics bind to the 5-HT<sub>2A</sub> receptor and the binding affinity seems to be predictive of the potency of psychoplastogenic effects - the higher the affinity, the more potent the molecule will be. In order to understand the importance of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor, C. Ly co-treated cultured rat cortical neurons with ketanserin (a selective 5-HT<sub>2A</sub> antagonist) and found that this compound completely blocked the ability of DMT, LSD, DOI, psilocin and MDMA to induce neuritogenesis and spinogenesis.<sup>5</sup>

## **4. Clinical Studies**

Although several clinical studies were carried out during the twentieth century to investigate the potential of these molecules in the treatment of neuropsychiatric diseases, these studies do not meet established criteria for modern day clinical studies, and thus will not be included here. However, these initial studies proved that administration of psychedelic compounds in controlled environments is safe and that these compounds are promising therapeutic alternatives.

In recent years, an increasing number of clinical trials investigating the therapeutic potential of psychoplastogens in several psychiatric disorders have been concluded. Some of these are open-label trials, which have some setbacks and are not particularly reliable. However, some double-blind placebo-controlled trials have taken place and have shown promising results. This topic presents some of these trials according to the psychoplastogenic compound studied and the therapeutic application each study was directed at.

### **4.1. Psilocybin**

#### **4.1.1. Obsessive-Compulsive Disorder**

In 2006, the first modern clinical study of a psychedelic was carried out by Francisco Moreno<sup>52</sup> at the University of Arizona. It was an open label design where nine patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (OCD) received up to three doses of psilocybin. The researchers found significant changes in OCD symptoms but no clear dose-effect relationship.

#### **4.1.2. Addiction**

Rolland Griffiths and his team at John Hopkins University<sup>53</sup> conducted an open study with individuals trying to quit tobacco smoking. Over the course of three months, they administered 25 mg psilocybin three times (at weeks 5, 7 and 13) to fifteen smokers with no psychiatric illnesses. During six months, the team regularly assessed smoking craving and urges and biomarkers of smoking, such as cotinine levels in urine. At six months, 12 of the 15 subjects had given up smoking.

Michael Bogenschutz and colleagues<sup>54</sup> carried out another addiction study with psilocybin at the University of New Mexico with 10 alcohol-dependent patients. All of the subjects received two psilocybin sessions as well as standard therapy sessions. The primary outcome, the percentage of heavy drinking days, was significantly reduced. The researchers found no concerning adverse effects of the drug.

#### **4.1.3. Depression**

Carhart-Harris has published a study of psilocybin in major depressive disorder. In this open label study, two doses of psilocybin (a “test” dose of 10 mg and a therapeutic dose of 25 mg) were administered 1 week apart to 20 patients with treatment resistant depression who received psychological support before and after the sessions. All of the patients were moderately to severely depressed and most of them were multiple treatment-resistant (mean number of unsuccessful medications was  $4.6 \pm 2.6$ ) and had been depressed for several years (ranging from 9 to 26 years of depression). Before the experiment, the subjects were withdrawn from serotonergic antidepressants and 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist antipsychotics, since these compounds are known to block the effects of psilocybin. The primary outcome measure was the mean change in the Quick Inventory of Depressive Symptoms Rating Scale (QIDS-SR), which was rated by participants with 6 months follow-up. At all of the time points of assessment, researchers found highly significant improvements in depression ratings, with significance of effect peaking at 5 weeks. Despite proving feasibility and safety, conclusions of efficacy in this trial are restricted due to the open-label design.<sup>55,56</sup>

An issue that is common to all of the trials above is the fact that they are open-label designs. This poses no problem for early-stage research but makes it difficult to adequately prove the therapeutic efficacy of psilocybin.<sup>7</sup> Fortunately, for the past few years, various controlled clinical studies, which have more reliable results, have taken place. Specifically, the potential of psilocybin in end-of-life anxiety and depression associated with life-threatening

illness has been investigated in three different controlled trials, which will be briefly described below.

#### **4.1.4. Anxiety and Depression Associated with Life-Threatening Illness**

In one of these controlled studies, a team conducted by Charles Grob<sup>57</sup> administered a moderate dose of psilocybin (0.2 mg/kg) and an active placebo (250 mg niacin) to 12 subjects in a double-blind design in which subjects acted as their own controls, taking both the drug and the placebo in different sessions. All of the patients had been diagnosed with advanced-stage cancer and acute stress or anxiety disorders as a consequence of the diagnosis, according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV. The treatment was well tolerated and the 3-month follow-up was completed by all subjects, but the researchers found only nonsignificant trends towards improvements in mood. These results might be attributed to the small number of subjects and relatively low dose of psilocybin.

Roland Griffiths' team at John Hopkins<sup>58</sup> conducted a controlled study with 51 patients with anxiety and depressive symptoms as a result of life-threatening cancer diagnosis. An ineffective dose of psilocybin (1 mg or 3 mg/kg) was used as placebo while a much higher, active dose of 22 mg or 30 mg/kg was used as the treatment dose. Different sessions were separated by 5 weeks and complemented with a 6-month follow-up. The primary outcome measures were both the Hamilton Depression and Anxiety scales, which demonstrated a superior efficacy for the high dose when compared with the low dose at 5 weeks. The high-dose group after the crossover showed similar results to those of the first high-dose group before crossover. Mystical-type experiences were found to be significantly related to enduring positive changes, confirming what the team had found in previous trials.

A study with similar design was carried out by Stephen Ross and colleagues at NYU where 29 patients received either a single dose of 0.3 mg/kg psilocybin or 250 mg niacin as active placebo with crossover at 7 weeks. The patients who were administered psilocybin showed clinical benefits as measured by scales rated by both themselves and the clinician. The improvements lasted for the 7 weeks preceding crossover and were still observable approximately 8 months after the dosing sessions. The patients in the group receiving niacin showed only transient reductions that were not identifiable at 7 weeks. After crossover, these patients also showed reductions in anxiety and depression scores that were maintained after 6 months.<sup>59</sup>

## 4.2. DMT

### 4.2.1. Recurrent and Treatment-Resistant Depression

In every DMT study published so far, patients have received DMT in the form of Ayahuasca. As previously explained in topic 2.1.2, DMT is rapidly metabolized upon ingestion, and thus rendered ineffective. However, Ayahuasca (a decoction which contains DMT), has other components which allow DMT to remain intact and reach the Central Nervous System, where it can produce its effects.

The first clinical study of Ayahuasca in the treatment of depression was published in 2015. In this open-label trial, Osório *et al.*<sup>60</sup> administered ayahuasca to six volunteers in an individual experimental session of approximately 4 hours. The Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) were used to assess depressive symptoms. Both scales had congruent results, showing score reductions at 1 and 7 days after the experimental session. The Anxious-Depression subscale of the Brief Psychiatric Rating Scale – for (BPRS-AD) also showed significant score reductions, indicating that ayahuasca also produces anxiolytic effects. Regarding the safety profile, 50% of patients reported vomiting, which was the only adverse reaction. Nonetheless, there was good tolerability.

The same group then carried another study with more subjects (17 participants) and the findings support the results of the previous trial. The findings support the results of the previous trial. This work also measured changes in regional cerebral blood flow, using single photon emission tomography imaging performed before and eight hours after the experimental session. Significantly activated brain areas were the left nucleus accumbens, right insula and left subgenual area. Hypoactivation of these brain areas has been linked to depression. The treatment was well-tolerated and the only reported adverse effect was vomiting (reported by 47% of volunteers), which was not considered by patients to cause severe discomfort. The experimental session was a pleasant experience for the participants.<sup>61</sup>

Although these studies show promising results, they were not randomized or double-blind and there was no placebo or other comparator drug. Therefore, these findings alone do not support the effectiveness of Ayahuasca in the treatment of patients with depression.

More recently, Palhano-Fontes and her team<sup>62</sup> have carried out a double blind, parallel-arm, randomized, placebo-controlled trial to investigate the efficacy of Ayahuasca in subjects with treatment-resistant depression. Every patient had previously failed to respond to two or more classes of antidepressant drugs. The experimental sessions lasted approximately 8 hours and two investigators were in another room available to assist the participants when needed.

The study assessed severity of symptoms (measured by HAM-D and MADRS), response rate (the proportion of participants meeting response criteria, defined by a decrease of 50% or higher in scores) and remission rate (HAM-D $\leq$ 7 or MADRS $\leq$ 10). Symptom severity was significantly reduced in the ayahuasca group, while four participants in the placebo group experienced an increase in symptomatology. Response rate and remission rate were significantly higher for patients treated with ayahuasca.

### **4.3. LSD**

#### **4.3.1. Anxiety Associated with Life-Threatening Illness**

Gasser *et al.* conducted a double blind, randomized, placebo-controlled study with 12 patients suffering from anxiety associated with life-threatening diseases (cancer, chronic motor or inflammatory diseases) to investigate the effects of LSD. State-Trait Anxiety Inventory (STAI) was used to assess anxiety and all the subjects had scores greater than 40 in STAI-S (state-anxiety or anxiety related to an event) or STAI-T (trait-anxiety or anxiety as an individual characteristic). The participants were administered either an experimental dose (200  $\mu$ g) or a placebo dose (20  $\mu$ g) of LSD in two sessions separated by 2-3 weeks. In addition to these LSD-assisted psychotherapy sessions, the patients also participated in psychotherapy sessions with no drug dosing and after the open-label crossover, the initial placebo group also received the 200  $\mu$ g active dose. At 2-months follow-up STAI-S was significantly reduced while STAI-T had non-significant improvements. After 12 months, both these trends were still apparent.<sup>63,64</sup>

### **4.4. MDMA**

#### **4.4.1. Post-Traumatic Stress Disorder**

Ot'alora G and colleagues<sup>65</sup> conducted a double-blind dose response study with 28 patients suffering from chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). Participants were divided in three groups and given either an active dose (100 and 125 mg) or a low dose (40 mg) of MDMA during two psychotherapy sessions of eight hours. Following the second blinded session, patients in the 40 mg group crossed over to have three open label experimental sessions (100-125 mg MDMA) and the 100 mg and 125 mg groups had a third, open-label session. After two blinded sessions, the active dose groups showed the largest decrease in severity of PTSD symptoms, and had more participants that no longer met the criteria for PTSD diagnosis. In the follow-up assessment which was carried approximately 12 months after the last session, PTSD symptom severity was significantly reduced and 76% of the patients did



not meet PTSD diagnostic criteria. These results show that MDMA-assisted psychotherapy produces lasting positive effects which are sustained months after the treatment sessions.

In 2021, Mitchell *et al.*<sup>66</sup> published the results of a randomized, double-blind, and multi-site phase 3 clinical trial to evaluate the efficacy of MDMA-assisted therapy in the treatment of severe PTSD. Patients received three doses of MDMA or placebo as well as three preparatory and nine integrative therapy sessions. It was found that MDMA significantly reduced symptoms of PTSD, as well as functional impairment. These results were also seen in patients with comorbidities, which are often treatment resistant. Loss of diagnosis and remission were also assessed at 18 weeks after baseline, which was the primary endpoint. 67% of the patients in the MDMA group were no longer diagnosed with PTSD and 33% were in remission after the three sessions. Of the participants in the placebo group, 32% lost PTSD diagnosis and 5% were in remission.

#### **4.4.2. Alcohol Use Disorder**

In an open-label feasibility study, Sessa and his colleagues<sup>67</sup> investigated the efficacy and safety of MDMA-assisted psychotherapy in patients with Alcohol Use Disorder. Subjects received ten psychotherapy sessions over the course of 8 weeks, and were given MDMA in two of these sessions. The treatment was well tolerated and no medical intervention was necessary during the dosing sessions. None of the patients expressed a desire to illegally consume MDMA following treatment. Before detoxification, participants were ingesting on average 130.6 units of alcohol per week, whereas nine months after detox this number had decreased to 18.7 units per week. At this nine-month follow-up, 9 patients were abstinent, 2 patients were consuming fewer than 14 units per week, and 3 patients had relapsed. This study was investigating a new pharmacological intervention in a previously unexplored population; therefore, it was an open-label, non-placebo-controlled trial with a relatively small sample size. Nevertheless, it evidences efficacy and safety of MDMA-assisted psychotherapy and paves the way for randomized, placebo-controlled trials to be conducted in the future.

#### **4.4.3. Social Anxiety in Autistic Adults**

Danforth *et al.*<sup>68</sup> carried a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial to investigate the potential of MDMA-assisted psychotherapy in the reduction of social anxiety in autistic adults. After three preparatory psychotherapy sessions, the participants were administered MDMA or placebo in two blinded experimental sessions, separated by 1 month and followed by three integrative psychotherapy sessions. Social Anxiety Disorder (SAD) symptoms were more significantly reduced in the MDMA group. This reduction was

maintained at 6-month follow-up, which demonstrates that effects last long after the experimental sessions. Participants also reported subjective experiences which confirmed the outcome measurement scores, such as increase in confidence at work, in friendship, and in romantic relationships as well as loss of barriers to successful social interactions.

## **5. Safety and ethical concerns**

Despite their potential in psychiatry, the therapeutic administration of psychoplastogens is not free of challenges. Concerns have been raised with regards to the safety profile of these drugs. Although they are generally not considered to be addictive, classic psychedelics can still be abused due to their psychoactive effects, such as altering perception.<sup>1</sup> This leads to questions about whether there is a place for these drugs in psychiatry.<sup>5</sup>

There are also safety risks associated with the hallucinogenic effects of these compounds. Administration of these drugs might worsen or even trigger psychosis; therefore, patients should be carefully selected. Nutt and his team, for example, have excluded patients with a personal or familiar history of psychosis from these studies. They have found that, when meeting these criteria, adverse effects tend to be rare and no patients have expressed the desire to interrupt the treatment.<sup>7</sup>

One possible solution for this issue is the development of compounds with no hallucinogenic potential, while preserving their psychoplastogenic properties. TrkB, mTOR, and 5-HT2A are all thought to be involved in the promotion of plasticity induced by psychoplastogens. This makes these signaling hubs promising targets for the development of fast-acting antidepressant and anxiolytic drugs.<sup>5</sup> Discovering psychoplastogenic compounds with no hallucinogenic properties can answer the old question of whether the subjective effects of these drugs are required to achieve therapeutic action.<sup>69</sup> Many scientists are currently invested in these studies and some have discovered molecules structurally and functionally analogous to the psychoplastogen ketamine, with better safety profiles.<sup>70</sup> Olson Lab, for example, have synthesized molecules which are isosteric analogues of DMT but produce less hallucinogenic effects.<sup>71</sup> Although its therapeutic effects and safety still need to be studied thoroughly, this is an optimistic discovery. On the down side, this solution entails new consequences. Some recently developed 5-HT2A receptor agonists present higher toxicity levels than the natural alternatives. This is reminiscent of what happened with the growth of synthetic cannabinoids, which are legal but also more harmful than the natural ones.<sup>2</sup>

Inducing plasticity in every or most brain areas will likely have a negative impact. Activation of TrkB on nociceptors could induce chronic pain and increasing plasticity in areas

such as the mesolimbic neuronal pathway, for example, could cause addiction. Thus, one of the goals in psychoplastogenic molecule development is to design compounds which promote plasticity with some level of specificity regarding neuronal circuits. In this regard, psychedelics are great starting points, as they act through stimulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors, which are heavily expressed in the pre-frontal cortex.<sup>1</sup>

Another safety issue to be aware of is the stimulation of mTOR. Excessive stimulation of this receptor is associated with Alzheimer's disease and autism spectrum disorder.<sup>72</sup> Therefore, the risks and benefits of these compounds need to be more firmly studied. Many of these molecules also induce glutamate release, which causes trophic effects that can, in excess, lead to excitotoxicity and neuronal atrophy. In order to minimize these negative effects, dose and frequency of administration need to be well established.<sup>1</sup>

Clinical studies have also found some setbacks. Open trials, for example, could result in expectancy bias. Since participants know they are receiving the active drug, they might anticipate positive effects. However, double-blind randomized trials face the challenge of maintaining blinding, due to the obvious psychoactive effects of the drugs. Administration of an active placebo (such as niacin or low-dose psychedelic) can help overcome this, as these can induce mild physiological or psychological effects without promoting therapeutic efficacy. Administering the psychedelic compound to both groups can reduce expectancy bias. However, even in double-blind trials without any bias, what patients experience after taking the active drug can often lead to their unblinding. Because the scales used to measure efficacy are rather subjective, suggestibility induced by psychedelics can lead to enhanced outcomes. One way to overcome this is by including blinded clinician-raters in the future.<sup>73</sup>

In regards to clinical studies, a common challenge is the fact that many patients are already under therapy with antidepressants or other drugs (such as quetiapine or olanzapine, for example) which block the effects of 5-HT<sub>2A</sub> agonists.<sup>7</sup> In addition, the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have a desensitizing effect in these receptors. Therefore, treatment with these drugs decreases the psychoplastogenic effects of psychedelics.<sup>74</sup> Interrupting these treatments is usually required, however, this entails the risk of worsening depression or triggering withdrawal symptoms, so this should be done carefully and over a period of time.<sup>7</sup>

Another challenge is the legal status of this treatment, considering that all psychedelics and MDMA are listed as Schedule I drugs in the UN Conventions.<sup>75</sup> For this reason, these compounds are subject to heavy legal controls, despite the expanding evidence of safety and efficacy. This makes it extremely difficult, expensive, and time-consuming to get supplies. For example, Nutt has reported that in a study of psilocybin in depression, each administration "cost about £1500 and took 2 years to procure".<sup>7</sup> This legal factor severely limits research on

these drugs and this delays a correct assessment of the safety and therapeutic utility of psychoplastogens. There is the possibility of developing new molecules outside the reach of UN Conventions, however, there is a high risk that they would soon become restricted as well, considering recent examples. In the UK, for example, there is the 2016 Psychoactive Substances Act, which makes all new psychoactive molecules developed illegal.<sup>2</sup>

## 6. Conclusion/Future Perspectives

Neuropsychiatric disorders in general have poor prognosis, are associated with heavy socioeconomic burdens and most patients never fully recover. Existing treatments have limited efficacy, are associated with several adverse effects and require chronic administration, which leads to low adherence to treatment. Additionally, many patients are resistant to multiple treatments.

Unlike classic antidepressants, psychoplastogens can promote neuronal plasticity within a short period of time and induce behavioral changes that last long after they have been eliminated from the body. Therefore, psychoplastogens are promising molecules with incredible potential in the treatment of several of these disorders, and might even shift the paradigm on how to treat these diseases and largely improve the quality of life of the patients.

Experiments on cell cultures and animals have shown that these compounds act through various cellular and molecular mechanisms converging in neuronal plasticity. Clinical studies on patients with various psychiatric disorders have further confirmed the effectiveness and good safety profile of these drugs. In addition to the published studies, many scientists are currently investigating the therapeutic potential of these compounds in several neuropsychiatric disorders. Unfortunately, the COVID-19 pandemic has halted some progress in clinical trials, but this challenge will certainly be overcome.

In regards to the legal challenges which slow the clinical studies and subsequent discoveries, there is always hope that, by proving their effectiveness, they might be approved in the near future. In fact, the Food and Drug Administration has designated MDMA-assisted therapy for PTSD a Breakthrough Therapy and has approved Phase 3 trials after a rigorous Special Protocol Assessment. This means that, in the next few years, this therapy could be approved by Regulatory Authorities as a prescription treatment. This is similar to what had previously happened with ketamine. As more evidence of ketamine's effectiveness in the treatment of depression was presented, both FDA and EMA approved esketamine, the S-enantiomer of ketamine, for the treatment of treatment-resistant depression.

With all this in mind, given the efficacy and good safety profiles shown in preliminary studies, it seems likely that one or more psychoplastogenic compounds will be approved in the near future as medicines for various psychiatric disorders.

## 7. References

1. Olson D. E. (2018). - Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. *Journal of experimental neuroscience*, 12, 1179069518800508.
2. Nutt, D., Erritzoe, D., & Carhart-Harris, R. (2020). - Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*, 181(1), 24–28.
3. Rucker, J. J., Jelen, L. A., Flynn, S., Frowde, K. D., & Young, A. H. (2016). - Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1220–1229.
4. Benko, J., & Vranková, S. (2020). - Natural Psychoplastogens As Antidepressant Agents. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(5), 1172.
5. Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). - Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell reports*, 23(11), 3170–3182.
6. Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research (2020). - Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American journal of psychiatry*, 177(5), 391–410.
7. Nutt D. (2019). - Psychedelic drugs-a new era in <sup>[L]</sup>psychiatry? <sup>[P]</sup>. *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(2), 139–147.
8. Rautio, J., Laine, K., Gynther, M., & Savolainen, J. (2008). - Prodrug approaches for CNS delivery. *The AAPS journal*, 10(1), 92–102.
9. Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). - Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 14(3), 734–740.
10. Carhart-Harris, R. L., & Goodwin, G. M. (2017). - The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2105–2113.
11. Nichols D. E. (2016). - Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 68(2), 264–355.

12. Geiger, H. A., Wurst, M. G., & Daniels, R. N. (2018). - DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. *ACS chemical neuroscience*, 9(10), 2438–2447.
13. Cameron, L. P., & Olson, D. E. (2018). - Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS chemical neuroscience*, 9(10), 2344–2357.
14. Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H., & Kellner, R. (1994). - Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Archives of general psychiatry*, 51(2), 98–108.
15. Muttoni, S., Ardissino, M., & John, C. (2019). - Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 258, 11–24.
16. Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., & Hintzen, A. (2008). - The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS neuroscience & therapeutics*, 14(4), 295–314.
17. Chen, Q., Tesmer, J. G. (2017). - A Receptor on Acid. *Cell*, 168(3), 339-341.
18. Fuentes, J. J., Fonseca, F., Elices, M., Farré, M., & Torrens, M. (2020). - Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Frontiers in psychiatry*, 10, 943.
19. Nichols D. E. (2018). - Dark Classics in Chemical Neuroscience: Lysergic Acid Diethylamide (LSD). *ACS chemical neuroscience*, 9(10), 2331–2343.
20. Hofmann A. (1979). - How LSD originated. *Journal of psychedelic drugs*, 11(1-2), 53–60.
21. Saniotis A. (2020). - After more than sixty years we are still unclear whether LSD has a place in clinical psychiatry. *Research in psychotherapy (Milano)*, 23(2), 464.
22. Krebs, T. S., & Johansen, P. Ø. (2012). - Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 26(7), 994–1002.
23. Dunlap, L. E., Andrews, A. M., & Olson, D. E. (2018). - Dark Classics in Chemical Neuroscience: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. *ACS chemical neuroscience*, 9(10), 2408–2427.
24. Liechti, M. E., Saur, M. R., Gamma, A., Hell, D., & Vollenweider, F. X. (2000). - Psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after pretreatment with the 5-HT(2) antagonist ketanserin in healthy humans. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 23(4), 396–404.

25. Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). - Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science (New York, N.Y.)*, 338(6103), 68–72.
26. Christoffel, D. J., Golden, S. A., & Russo, S. J. (2011). - Structural and synaptic plasticity in stress-related disorders. *Reviews in the neurosciences*, 22(5), 535–549.
27. Gertz, C. C., Leach, M. K., Birrell, L. K., Martin, D. C., Feldman, E. L., & Corey, J. M. (2010). - Accelerated neuritogenesis and maturation of primary spinal motor neurons in response to nanofibers. *Developmental neurobiology*, 70(8), 589–603.
28. Shimada, T. (2013). - Neuritin: A therapeutic candidate for promoting axonal regeneration. *World Journal of Neurology*, 3(4), 138.
29. Kwon, H. B. & Sabatini, B. L. (2011). - Glutamate induces de novo growth of functional spines in developing cortex. *Nature*, 474(7349), 100–104.
30. Stratton, H. J. & Khanna, R. (2020). - Sculpting dendritic spines during initiation and maintenance of neuropathic pain. *Journal of Neuroscience*, 40(40), 7578–7589.
31. Eickhoff, S. B. & Müller, V. I. (2015). - Functional Connectivity. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*, 2, 187–201.
32. Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). - The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894–902.
33. Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). - Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(4), 312–324.
34. Murrough, J. W., Iacoviello, B., Neumeister, A., Charney, D. S., & Iosifescu, D. V. (2011). - Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiology of learning and memory*, 96(4), 553–563.
35. Hamilton, J. P., Chen, G., Thomason, M. E., Schwartz, M. E., & Gotlib, I. H. (2011). - Investigating neural primacy in Major Depressive Disorder: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI time-series data. *Molecular psychiatry*, 16(7), 763–772.
36. Horn, D. I., Yu, C., Steiner, J., Buchmann, J., Kaufmann, J., Osoba, A., Eckert, U., Zierhut, K. C., Schiltz, K., He, H., Biswal, B., Bogerts, B., & Walter, M. (2010). - Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression - the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 33.



37. Price, J. L., & Drevets, W. C. (2010). - Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 192–216.
38. Veer, I. M., Beckmann, C. F., van Tol, M. J., Ferrarini, L., Milles, J., Veltman, D. J., Aleman, A., van Buchem, M. A., van der Wee, N. J., & Rombouts, S. A. (2010). - Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 41.
39. Alonso, J. F., Romero, S., Mañanas, M. À., & Riba, J. (2015). - Serotonergic psychedelics temporarily modify information transfer in humans. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 18(8), pyv039.
40. Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G. & Nutt, D. J. (2012). - Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 2138–2143.
41. Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., Tanner, M., Kaelen, M., McGonigle, J., Murphy, K., Leech, R., Curran, H. V. & Nutt, D. J. (2017). - Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports* 7(1), 13187.
42. Garcia-Romeu, A., & Richards, W. A. (2018). - Current perspectives on psychedelic therapy: use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 30(4), 291–316.
43. Thoenen H. (2000). - Neurotrophins and activity-dependent plasticity. *Progress in brain research*, 128, 183–191.
44. Poo M. M. (2001). - Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(1), 24–32.
45. Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). - BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handbook of experimental pharmacology*, 220, 223–250.
46. Autry, A. E., & Monteggia, L. M. (2012). - Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological reviews*, 64(2), 238–258.

47. Yang, T., Nie, Z., Shu, H., Kuang, Y., Chen, X., Cheng, J., Yu, S., & Liu, H. (2020). - The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 82.
48. Réus G. Z., Quevedo J. & Rodrigues A. L. S. (2015). - mTOR signaling in the neuropathophysiology of depression: current evidence. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research*. 8, 65–74.
49. Casey, B. J., Glatt, C. E., Tottenham, N., Soliman, F., Bath, K., Amso, D., Altemus, M., Pattwell, S., Jones, R., Levita, L., McEwen, B., Magariños, A. M., Gunnar, M., Thomas, K. M., Mezey, J., Clark, A. G., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2009). - Brain-derived neurotrophic factor as a model system for examining gene by environment interactions across development. *Neuroscience*, 164(1), 108–120.
50. Castrén E. (2014). - Neurotrophins and psychiatric disorders. *Handbook of experimental pharmacology*, 220, 461–479.
51. Zanos, P., & Gould, T. D. (2018). - Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular psychiatry*, 23(4), 801–811.
52. Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). - Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(11), 1735–1740.
53. Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P., & Griffiths, R. R. (2014). - Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(11), 983–992.
54. Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C., & Strassman, R. J. (2015). - Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 289–299.
55. Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C., 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. (2016). - Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: An open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619–627.
56. Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C., 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. (2018). - Psilocybin with psychological support for

- treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399–408.
57. Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). - Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of general psychiatry*, 68(1), 71–78.
58. Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). - Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1181–1197.
59. Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). - 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 (Oxford, England)*, 30(12), 1165–1180.
60. Osório, F., Sanches, R. F., Macedo, L. R., Santos, R. G., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., Araujo, D. B., Riba, J., Crippa, J. A., & Hallak, J. E. (2015). - Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 37(1), 13–20.
61. Sanches, R. F., de Lima Osório, F., Dos Santos, R. G., Macedo, L. R., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., de Araujo, D. B., Riba, J., Crippa, J. A., & Hallak, J. E. (2016). - Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 36(1), 77–81.
62. 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., ... Araújo, D. B. (2019). - Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological medicine*, 49(4), 655–663.
63. Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., & Brenneisen, R. (2014). - Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *The Journal of nervous and mental disease*, 202(7), 513–520.

64. Gasser, P., Kirchner, K., & Passie, T. (2015). - LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(1), 57–68.
65. Ot'alora G, M., Grigsby, J., Poulter, B., Van Derveer, J. W., 3rd, Giron, S. G., Jerome, L., Feduccia, A. A., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2018). - 3,4-Methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 32(12), 1295–1307.
66. Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Ot'alora G, M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., Tzarfaty, K., ... Doblin, R. (2021). - MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature medicine*, 27(6), 1025–1033.
67. Sessa, B., Sakal, C., O'Brien, S., & Nutt, D. (2019). - First study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder: preliminary data on the first four participants. *BMJ case reports*, 12(7), e230109.
68. Danforth, A. L., Grob, C. S., Struble, C., Feduccia, A. A., Walker, N., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., & Emerson, A. (2018). - Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology*, 235(11), 3137–3148.
69. Majić, T., Schmidt, T. T., & Gallinat, J. (2015). - Peak experiences and the afterglow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences?. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 241–253.
70. Moskal, J. R., Burgdorf, J. S., Stanton, P. K., Kroes, R. A., Disterhoft, J. F., Burch, R. M., & Khan, M. A. (2017). - The Development of Rapastinel (Formerly GLYX-13); A Rapid Acting and Long Lasting Antidepressant. *Current neuropharmacology*, 15(1), 47–56.
71. Dunlap, L. E., Azinfar, A., Ly, C., Cameron, L. P., Viswanathan, J., Tombari, R. J., Myers-Turnbull, D., Taylor, J. C., Grodzki, A. C., Lein, P. J., Kokel, D., & Olson, D. E. (2020). - Identification of Psychoplastogenic N,N-Dimethylaminoisotryptamine (isoDMT) Analogues through Structure-Activity Relationship Studies. *Journal of medicinal chemistry*, 63(3), 1142–1155.

72. Hoeffler, C. A., & Klann, E. (2010). - mTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends in neurosciences*, 33(2), 67–75.
73. Muttoni, S., Ardissino, M., & John, C. (2019). - Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 258, 11–24.
74. Bonson, K. R., Buckholtz, J. W., & Murphy, D. L. (1996). - Chronic administration of serotonergic antidepressants attenuates the subjective effects of LSD in humans. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 14(6), 425–436.
75. Nutt, D. J., King, L. A., & Nichols, D. E. (2013). - Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(8), 577–585.