



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cristiana Isabela da Silva Fernandes

Relatórios de Estágio orientados por Dra. Isabel Santos e Dra. Diana Anjos e Monografia intitulada “Drogas de Abuso e as suas Aplicações Farmacológicas” orientada por Professora Márcia Andreia Nogueira Manaia “ referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cristiana Isabela da Silva Fernandes

Relatórios de Estágio orientados por Dra. Isabel Santos e Dra. Diana Anjos e Monografia intitulada “Drogas de Abuso e as suas Aplicações Farmacológicas” orientada por Professora Márcia Andreia Nogueira Manaia " referentes à Unidade Curricular "Estágio", apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Cristiana Isabela da Silva Fernandes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2018298454, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Drogas de abuso e as suas ações farmacológicas” 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, 8 de setembro de 2023

Cristiana Isabela da Silva Fernandes

(Cristiana Isabela da Silva Fernandes)

Agradecimentos

A presente monografia e relatórios de estágio representam o fim do capítulo do meu percurso académico, pelo que não poderia deixar de agradecer a todos os que me apoiaram:

Aos meus pais, por todo o apoio incondicional, paciência para ouvirem todos os meus desesperos e por sempre acreditarem que era possível.

Ao meu irmão que esteve lá em todos os momentos e mesmo à distância conseguiu ser o meu maior apoio.

A todos os amigos que levo comigo de Coimbra, mas especialmente a todos os restantes por me oferecerem uma fuga sempre que eu mais precisei.

A todos os professores que ao cruzarem-se comigo me inspiraram a querer sempre saber mais, em especial à Professora Doutora Márcia Manaia pela paciência e dedicação.

Aos meus orientadores do estágio pela motivação para me tornar uma melhor profissional, em particular ao Bruno e à Diana pela oportunidade que me deram para mostrar o meu valor no mundo do trabalho

A ti Coimbra, obrigada por estes anos incríveis.

“Nunca desistas de tentar e nunca acredites que é impossível vencer os teus
defeitos.”

Louisa May Alcott, em Mulherzinhas

Índice

RESUMO.....	7
ABSTRACT	8
Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	
ABREVIATURAS.....	10
Introdução.....	11
Enquadramento	12
Funções desempenhadas	12
Análise SWOT.....	13
1. Pontos Fortes	14
2. Pontos Fracos.....	15
3. Oportunidades	17
4. Ameaças.....	18
Casos Práticos.....	19
Considerações Finais.....	21
Referências	22
Anexos	23
Parte II – Relatório de estágio em Indústria Farmacêutica	
ABREVIATURAS.....	11
A Labesfal.....	29
Funções desempenhadas	30
Análise SWOT.....	31
1. Pontos Fortes	31
2. Pontos Fracos.....	32
3. Oportunidades	33
4. Ameaças.....	33

Considerações finais.....	35
Referências	36
Parte III – Monografia: “Drogas de Abuso e as suas Aplicações Farmacológicas”	
ABREVIATURAS	30
Introdução	39
1. Contextualização Histórica.....	40
2. As Patologias Alvo.....	42
3. Psicadélicos Clássicos: Psilocibina e LSD	44
3.1 Psilocibina	44
3.2 LSD.....	46
4. Entactogénos: MDMA	54
5. <i>Guidelines</i> de segurança para a realização de Ensaio Clínicos.....	58
6. Barreiras encontradas no passado	60
7. Legislação	61
8. Discussão	62
9. Conclusão	65
Referências	67
Anexos	75

RESUMO

A Farmácia Comunitária é para alguns a única porta de acesso ao sistema de saúde, o que salienta a importância do papel do farmacêutico comunitário. O farmacêutico, como profissional de saúde, coloca no centro da sua atividade o doente, visando a promoção à saúde e o uso racional do medicamento, facto que pude verificar durante o meu estágio curricular em Farmácia Comunitária.

A Labesfal faz parte do grupo Fresenius-Kabi, uma Indústria Farmacêutica multinacional com destaque nas áreas de nutrição parentérica e entérica, fluidoterapia e medicamentos injetáveis, dispositivos médicos e tecnologias de transfusão, e biossimilares. Como estagiária no departamento de garantia de qualidade, alocada à gestão de reclamações, tive oportunidade de contactar com o produto acabar e com todo o processo envolvido na sua produção.

As patologias do foro psicológicos, como a depressão e a ansiedade, são atualmente uma das principais causas de morbilidades e mortalidade no mundo, pelo que a necessidade de um tratamento eficaz e duradouro é essencial. A falta de uma opção terapêutica com uma eficácia superior a 50% e com resultados definitivos abriram as portas à investigação do LSD, da psilocibina e do MDMA nesta área.

Este documento enquadra-se no âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Encontra-se dividido em três partes, abordando em primeiro lugar a minha experiência em farmácia comunitária como estagiária na Farmácia Augusta, em segundo lugar o impacto do meu estágio na Labesfal - Fresenius-Kabi, terminando com a monografia que foca as ações farmacológicas do LSD, psilocibina e MDMA em doenças do foro mental, como adjuntos à psicoterapia.

Palavras-chave: Farmácia comunitária; Garantia de qualidade; Psilocibina; LSD; MDMA.

ABSTRACT

The Community Pharmacy is for some the only access way to the health system, which highlights the importance of the role of the community pharmacist. The pharmacist, as a health professional, places the patient at the center of his activity, aiming at promoting health and the rational use of medication, a fact that I was able to verify during my internship in Community Pharmacy.

Labesfal is part of the Fresenius-Kabi group, a multinational Pharmaceutical Industry with operations in areas like parenteral and enteral nutrition, fluid therapy and injectable drugs, medical devices and transfusion technologies, and biosimilars. As an intern in the quality assurance department, assigned to complaints management, I had the opportunity to get contact with the finished product and with the entire process involved in its production.

Psychological pathologies, such as depression and anxiety, are currently one of the main causes of morbidity and mortality in the world, so the need for effective and lasting treatment is essential. The lack of a therapy option with an efficacy greater than 50% and with definitive results opened the doors to research with LSD, psilocybin and MDMA in this area.

This document falls within the scope of the curricular unit “Internship” of the Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences. It’s divided into three parts, firstly addressing my experience as an intern at Farmácia Augusta, secondly the impact of my internship at Labesfal - Fresenius-Kabi, ending with the monograph that focuses on the pharmacological actions of LSD, psilocybin and MDMA in mental illness, as adjuncts to psychotherapy.

Keywords: Community pharmacy; Quality Assurance; Psilocybin; LSD; MDMA.

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia Augusta

ABREVIATURAS

DCI – Designação Comum Internacional

FA – Farmácia Augusta

FC – Farmácia Comunitária

Glintt - Global Intelligent Technologies

PA – Princípio Ativo

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PVP – Preço de Venda ao Público

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OTC – *Over The Counter*

SWOT – *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças)

Introdução

Segundo a Diretiva 2005/36/CE de 7 de setembro de 2005, do Parlamento Europeu, a formação de um farmacêutico deve englobar pelo menos 5 anos de formação, dos quais, 4 envolvem um ensino fundamentalmente teórico e prático, e 6 meses serão dedicados à realização de um estágio numa Farmácia Comunitária (FC) ou Hospitalar (Parlamento Europeu, 2005).

A realização do estágio curricular em FC é uma etapa essencial do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) para a consolidação dos conhecimentos transmitidos pelos professores ao longo de todo o percurso académico, assim como para enfrentar a realidade profissional. Neste estágio somos confrontados com a importância do farmacêutico comunitário na população, sendo que este o profissional de saúde mais acessível à comunidade.

O farmacêutico, como profissional de saúde, coloca no centro da sua atividade o doente, visando a promoção à saúde e o uso racional do medicamento, aspirando obter melhorias não só a nível clínico, mas também económico. As atividades do Farmacêutico encontram-se devidamente regulamentadas, primeiramente pela Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro, tendo esta sido atualizada anos mais tarde com a Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril, tornando-se claro que a FC não se dedica apenas à dispensa de medicamentos, mas sim à promoção de bem-estar da população (Ministério da Saúde, 2007, 2018).

O meu estágio realizou-se no período de 9 de janeiro a 28 de abril na Farmácia Augusta sob a orientação da Diretora Técnica, Dra. Isabel Margarida Moura Santos, e com o apoio da restante equipa técnica.

Enquadramento

A Farmácia Augusta encontra-se localizada na cidade de Tarouca e divide-se em 2 pisos. O piso -1 dispõe de um armazém, onde é acondicionado o stock extra, o laboratório, casa de banho e espaço de refeições. No piso 0 encontra-se a sala de atendimento ao público, constituída por 4 balcões de atendimentos e diversos lineares, o gabinete de atendimento personalizado utilizado para a prestação de serviços clínicos, as instalações sanitárias, assim como o gabinete da diretora técnica.

Tabela 1 – Funcionamento da Farmácia Augusta.

Localização	Rotunda Santa Apolónia, Urb. do Vale, LT 2 D-E R/C, Tarouca
Horário de Funcionamento	Dias uteis: 08:30 – 21:00; Sábado e Feriados: 09:00 – 19:00; Domingos: 09:00 – 13:00 e 14:00 – 18:00
Direção Técnica	Dra. Isabel Margarida Moura Santos
Farmacêutico Substituto	Dra. Ana Sofia Magalhães Alves
Farmacêuticos	Dra. Isabel Maria Teixeira Vieira Gomes, Dra. Carina Alexandra Teixeira Monteiro
Técnico de Farmácia	Rui Pedro da Silva Mendes
Técnico Auxiliar de Farmácia	Emília Maria Ferreira Monteiro Alves

Funções desempenhadas

Ao longo dos quatro meses de estágio tive a oportunidade de desempenhar diversas tarefas, abaixo sintetizadas na Tabela 2, que me permitiram consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo de todo o meu percurso académico. Destes destaco os pontos 4 e 6, por terem sido os mais desafiantes.

Tabela 2 – Funções desempenhadas.

1.	Conferência do Receituário
2.	Receção e arrumação de encomendas
3.	Auxílio na preparação de documentos para faturação
4.	Validação da prescrição médica
5.	Dispensa de MSRM e MNSRM
6.	Aconselhamento de OTC e outros produtos de saúde e bem-estar
7.	Controlo de temperatura e humidade
8.	Controlo de prazos de validade e de stock
9.	Auxílio na Preparação Individualizada da Medicação (PIM)
10.	Realização de testes bioquímicos e outros serviços

Análise SWOT

A reflexão crítica deste período de estágio será feita através de uma análise SWOT, abordando assim uma dimensão interna (forças e fraquezas) e uma dimensão externa (oportunidades e ameaças).



Figura 1 – Análise SWOT do estágio curricular em Farmácia Comunitária.

I. Pontos Fortes

- Ganho de autonomia na cedência de MNSRM

O Farmacêutico é o profissional de saúde mais próximo do doente, e como tal a indicação farmacêutica, na ausência de receita médica, é essencial (Ordem dos Farmacêuticos, 2009). Este ato profissional consiste essencialmente na recomendação de medidas não farmacológicas e ao aconselhamento de MNSRM que se adequem a situação específica do utente, assim como inferir a necessidade de encaminhamento ao médico (Ordem dos Farmacêuticos, 2009).

Durante o estágio tive a oportunidade de pôr em prática os meus conhecimentos, assim como captar nova informação, através da observação dos meus colegas nas fases iniciais do estágio. Nas fases finais estava mais confortável a ceder MNSRM, não dispensando, quando necessário, das orientações da equipa técnica.

- Contacto com delegados de informação médica

Neste percurso, apresentou-se a possibilidade de comunicar com delegados de informação médica na FA. Por meio destes tive a oportunidade de conhecer novos produtos no mercado, ou atualizações a OTC já existentes, assim como relembrar algumas características dos produtos de saúde já existentes na farmácia (ex. Bepanthen® Eczema, Bepanthen Tattoo®, Claritine®, Nasarox®, Gino-Canesten®, Aspirina® Xpress, Nurofen®, Supradyn®, Duodix®).

- Horário da farmácia

A farmácia Augusta encontra-se aberta todos os dias do ano, incluindo fins-de-semana e feriados, o que permite um contacto contínuo com os seus utentes.

- Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

O PIM é um serviço farmacêutico clínico previsto na Portaria n.º 97/2018, que consiste num “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” (Ministério da Saúde, 2018; Ordem dos Farmacêuticos, 2018). Este serviço não será benéfico para todos, cabendo ao farmacêutico identificar que utentes irão

usufruir do serviço ao máximo (Figueiredo e Castel-Branco, 2021; Ordem dos Farmacêuticos, 2018).

O procedimento do PIM passa por várias etapas, tais como a entrevista ao doente, a revisão da medicação, e uma dupla verificação no final da preparação (ver anexo 1) (Ordem dos Farmacêuticos, 2018). É de salientar que alguns os medicamentos necessitam de medidas especiais para serem passíveis de incluir no PIM, devido a problemas de estabilidade, como é o caso do ácido acetilsalicílico, ao qual se recomenda manter no blister original (ver anexo 2); enquanto que formas farmacêuticas higroscópicas ou que requerem refrigeração, não poderão ser incluídas (Ordem dos Farmacêuticos, 2018).

- Valormed

O Valormed é a entidades responsável pela "gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica" (ValorMed, [s.d.]). A farmácia Augusta faz a recolha dos resíduos produzidos pelos seus utentes, assim como os resultantes das suas atividades, nos contentores do Valormed. Estes são posteriormente recolhidos pelos armazenistas, que o encaminham para um Centro de Triagem, onde é feita a separação dos resíduos (ver Anexo 3).

- Cartão Saúde - Cartão das Farmácias Portuguesas

O Cartão Saúde é aceite na FA, devido à sua participação no programa "Farmácias Portuguesas, e permite aos clientes ganhar pontos com a comprar de medicamentos e outros de saúde e bem-estar, podendo trocar os mesmos por produtos ou aceder a descontos monetários.

2. Pontos Fracos

- Insegurança inicial

Apesar de este estágio não ter sido o meu primeiro contacto com o funcionamento de uma FC, a responsabilidade de um farmacêutico é muito grande e o medo de errar num aconselhamento foi inevitável. Para além disso, o sistema informático utilizado nos dois estágios foi diferente, o que proporcionou algumas dúvidas inicialmente. Posto isto, sinto que enfrentei as minhas inseguranças, como muito esforço e muito apoio por parte de toda a equipa.

- Nomenclatura DCI e marcas comerciais

Tendo em consideração que durante o meu percurso na FFUC, utilizamos sobretudo o nome do princípio ativo (PA) dos medicamentos, ou seja, a sua nomenclatura DCI, um dos maiores desafios que enfrentei neste estágio curricular foi associar a marca comercial, utilizada pela maioria dos utentes, ao PA. Porém, este desafio foi ultrapassado com a ajuda da equipa técnica e muitas vezes a paciência dos utentes no momento do atendimento.

- Lacunas no plano curricular do MICEF

O plano curricular do MICEF proporciona uma formação bastante extensa em diversas áreas da saúde. No entanto, durante o estágio deparei-me com algumas lacunas que me dificultaram por vezes o aconselhamento. A área da dermocosmética, obstetrícia e, principalmente, a área da nutrição, foram os temas que me geraram mais dúvidas. Apesar de estes assuntos terem sido abordados em diversas unidades curriculares, foram discutidos de uma forma mais superficial e não direcionados para a farmácia comunitária.

Receitas médicas e os diferentes regimes de comparticipações são uma lacuna especialmente grande no programa curricular, tendo em conta a importância destes temas numa FC.

- Acesso a formações

A formação contínua dos farmacêuticos é essencial devido à constante evolução em todas as áreas da saúde, quer a nível científico, tecnológico ou regulamentar. Esta atualização e aquisição de conhecimentos resulta num aconselhamento farmacêutico melhorado, permitindo uma melhor prestação de cuidados ao utente (Ordem dos Farmacêuticos, 2009).

Sendo o aconselhamento em dermocosmética e nutrição áreas nas quais tive mais dificuldade inicialmente a recomendar ao cliente, teria sido benéfico poder usufruir de formações a este respeito.

- Preparação de medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado é definido como “*qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico*”, estando a sua preparação bem regulamentada pela Portaria n.º 594/2004 de 2 de Junho (INFARMED I.P., 2004).

No meu estágio não tive a oportunidade de preparar medicamentos manipulados, apesar da FA apresentar um espaço dedicado e bem equipado, o laboratório, para a

preparação dos mesmos. É de notar, que a farmácia Augusta não prepara todo o tipo de manipulados, escolhendo fazer o pedido a terceiros, nomeadamente a preparação de cápsulas. Importa também mencionar que os pedidos para preparação de manipulados são em número reduzido.

- Sistema Informático

O *Sifarma* é o sistema informático utilizado no dia-a-dia da farmácia, tendo este sido desenvolvido pela *Global Intelligent Technologies (Glintt)*.

No entanto, e não retirando à sua importância, o sistema não se encontra aprimorado, visto que temos que utilizar duas das suas versões em simultâneo, nomeadamente o *Sifarma2000®* e o seu novo módulo de atendimento. A necessidade da sua utilização conjunta aquando o atendimento, particularmente perante a necessidade de alteração de PVP, faz-nos perder tempo nos atendimentos e obriga a retirar atenção do utente.

3. Oportunidades

- Implementação de outros serviços farmacêuticos clínicos

A Farmácia Augusta dispõe de serviços bastante importantes, dos quais são exemplo a medicação do controlo da pressão arterial, assim como a determinação de parâmetros bioquímicos com o colesterol total, glicémia, triglicéridos e ácido úrico, o que nos permite acompanhar e controlar os valores dos utentes ao longo do tempo.

Para além destes, possui também já implementado serviço farmacêutico clínico mencionado anteriormente, o PIM. Uma mais valia para a farmácia, assim como para os seus utentes, e por isso considerada por mim uma oportunidade, seria a implementação de outros serviços clínicos, que iriam complementar os já em vigor, permitindo-nos acompanhar de mais perto os que precisam. Exemplos de outros serviços poderão ser o Acompanhamento Farmacoterapêutico, *New Medicine Service*, *Medicine Use Review*, entre outros.

- Implementação de dias dedicados

A implementação de dias dedicados seria apreciada pelos utentes, pelo facto de sentirem importantes, mas também para ajudar a chamar a atenção a certas temáticas. Dando exemplos mais práticos, a dedicação de um dia aos doentes ostomizados, para ajudar a remover a vergonha associada que leva por vezes as pessoas a esconder a sua condição,

mostrando que há uma vida após a ostomia, mas também para apresentar todos os dispositivos médicos e acessórios no mercado atualmente que lhes podem proporcionar um maior conforto. Dias dedicados a “novas mães” podem também ser uma oportunidade para transmitir aconselhamento durante a gravidez, assim como cuidados a ter com recém-nascidos.

4. Ameaças

- Medicamentos esgotados e rateados

Os medicamentos esgotados, infelizmente, são uma realidade muito conhecida pelos utentes nestes últimos tempos. Ao longo do meu estágio, fui confrontada diariamente com a impossibilidade de satisfazer as prescrições dos utentes, muitas das vezes de medicamentos que não possuíam qualquer alternativa à terapêutica

Mesmo quando havia alternativa, especificamente quando apenas estava esgotado o medicamento de um laboratório específico, os utentes, em particular os mais idosos, sentiam-se reticentes em mudar para outro, preferindo muitas vezes aguardar que o seu laboratório estivesse novamente disponível, mesmo perante uma explicação clara por parte dos elementos da equipa técnica. Esta é uma problemática substancial, em que os doentes deixam de conseguir controlar as suas patologias.

- Efeitos da Inflação e alteração dos PVP

Com a inflação que se faz sentir no nosso país, assim como as constantes alterações dos PVP, os utentes sentem cada vez mais dificuldade em suportar o custo dos seus medicamentos, principalmente os polimedicados (Ministério da Saúde, 2023).

- Venda de MNSRM noutras superfícies comerciais

O Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto, veio possibilitar a venda de alguns MNSRM fora das farmácias, com o intuito de reduzir o preço dos mesmos. No entanto, isto põe em causa a sustentabilidade da farmácia comunitária, visto que estes estabelecimentos conseguem praticar PVP mais baixos, muitas vezes fora do alcance do possível de uma farmácia comunitária.

Pondo de lado a questão monetária, a venda destes produtos noutras superfícies comerciais possibilitam a compra dos mesmos sem a presença de um profissional de saúde,

não obtendo os utentes qualquer tipo de aconselhamento farmacêutico, o que pode levar a complicações.

Casos Práticos

1. Caso Prático 1

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 45 anos apresentou-se na farmácia com queixas de tosse que iniciou no dia anterior. Após ter sido questionada referiu que a tosse era produtiva e não seca e que apresentava um diagnóstico de *Diabetes Mellitus* tipo II.

Como medidas farmacológicas recomendei a toma do Pulmiben[®] 5%, um xarope que tem como princípio ativo a carbocisteína, um fármaco mucolítico que facilita a excreção do muco, diminuído a sua viscosidade, e que não contém açúcar, podendo ser tomado pela utente (INFARMED I.P, 2008). A toma do xarope devia ser feita de 8 em 8 horas, por um período máximo de 15 dias (INFARMED I.P, 2008). Adicionalmente, frisei a importância de medidas não farmacológicas, como a hidratação e a humidificação do ar.

2. Caso Prático 2

Um utente do sexo masculino, dirigiu-se à farmácia com uma prescrição médica de um antibiótico, Clamoxyl[®] 1000mg (INFARMED I.P., 2022). No momento da dispensa do fármaco, questionei o cliente se costuma ter algum tipo de reação aos antibióticos, ao que ele respondeu que costumam ter um impacto a nível do intestino, provocando-lhe quase sempre diarreia. Expliquei então que este era um efeito adverso comum ao uso de antibióticos e recomendei ATYFLOR[®] que contém probióticos e pré-bióticos que ajudam a reestabelecer a flora intestinal (ITF Medialfarma, 2023).

3. Caso Prático 3

Uma utente entrou na farmácia para pedir um medicamento para os enjoos para si e para o seu filho de 16 anos, pois iam fazer uma viagem de 3 horas e ambos tinham tendência para enjoar. Para evitar a compra de medicamentos diferentes recomendei Enjomin[®], dimenidrinato, devendo ser tomado 1 comprimido uma hora antes do início da viagem (INFARMED I.P., 2019). Alertei a mãe para um dos efeitos adversos do medicamento, a sonolência, pelo que não deveria ser ela a conduzir.

Aconselhei também a ambos para evitarem o consumo de alimentos gordos e líquidos em excesso nas horas que antecedem a viagem.

4. Caso Prático 4

Uma utente do sexo feminino, com 32 anos, deslocou-se à farmácia com queixas vaginais. Em conversa com a utente ela afirmou ter comichão na zona íntima, um ligeiro ardor ao urinar e um corrimento anormal branco. Afirmou também que já não era a primeira vez que tinha uma infeção fúngica vaginal e que precisava de algo que atuasse rápido pois ia viajar e não queria ter que levar medicação consigo.

Parecendo tratar-se de uma candidíase vaginal, aconselhei a toma de clotrimazol 500mg, um antifúngico, na forma de Gino-Canesten® I cápsula mole vaginal (INFARMED I.D., 2016), pois tratava-se de uma aplicação única.

Como não era a primeira vez que isto lhe acontecia, perguntei à utente que produto utilizava para a higiene íntima, ao que me respondeu que costumava utilizar sabão de glicerina. De imediato disse à utente que não o deve utilizar pois pode desregular o pH vaginal, tornando-a mais vulnerável a infeções. Aconselhei o uso de um produto de higiene íntima, o Lactacyd de uso diário.

5. Caso Prático 5

Um utente do sexo masculino, com cerca de 40 anos, chegou à farmácia a pedir um Imodium® (INFARMED I.P., 2022). Após questionar o cliente, ele mencionou que tinha acordado com diarreia, não tinha febre e apenas se sentia ligeiramente enjoado. Salientei ao cliente que a toma de Imodium® não seria a melhor opção pois no caso de se tratar de uma infeção gastrointestinal, a toma do Imodium® iria atrasar a recuperação pois impede a expulsão dos microrganismos responsáveis. O senhor disse que ia trabalhar durante toda a tarde e precisava mesmo o Imodium®. Fiz então a dispensa do medicamento.

Para complementar a terapêutica, o meu primeiro pensamento foi dispensar ao utente Dioralyte® (INFARMED I.P., 2004), para prevenir a desidratação do utente, e ATYFLOR® (ITF Medialfarma, 2023), para repor a flora intestinal, no entanto, naquele momento o Dioralyte® estava esgotado, pelo que tive que procurar outra opção. Felizmente naquele dia tinha chegado ATYFLOR® HYDRA+(ITF Medialfarma, 2023), que combina os efeitos dos dois medicamentos mencionados anteriormente e aconselhei-o ao senhor.

Considerações Finais

O estágio curricular em Farmácia Comunitária permitiu-me aprimorar os meus conhecimentos prévios, assim como desenvolver novas valências, nomeadamente a comunicação com o público.

Tendo por base a análise SWOT, considero o meu estágio na Farmácia Augusta um sucesso, tendo sido a equipa técnica determinante para o mesmo, pelo seu acolhimento caloroso, a sua disponibilidade e paciência durante este percurso de 4 meses.

Referências

FIGUEIREDO, Isabel Vitória; CASTEL-BRANCO, Margarida - Preparação Individualizada da Medicação: desafios atuais. Farmácia Clínica. 2021) 16–18.

INFARMED I.D. - Resumo das Características do medicamento: Gino-Canesten I

INFARMED I.P. - Resumo das Características do Medicamento: Dioralyte Limão

INFARMED I.P. - Portaria n.o 594/2004 de 2 de Junho. 2004).

INFARMED I.P - Resumo das Características do Medicamento: Pulmiben

INFARMED I.P. - Folheto Informativo: Enjomin

INFARMED I.P. - Resumo das Características do Medicamento: Clamoxyl

INFARMED I.P. - Resumo das Características do Medicamento: Imodium

ITF MEDIALFARMA - Folheto Informativo: ATYFLOR

ITF MEDIALFARMA - Folheto Informativo: ATYFLOR HYDRA+

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria no 1429/2007 de 2 de novembro. Diário da República. Série I:2007) 7993.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria no 97/2018 de 9 de abril. Diário da República. Lisboa. série I: no69 (2018) 1556–1557.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.o 35/2023 de 26 de janeiro. Diário da República. I.a série: n.o19 (2023) 3–6.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 2009).

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). 2018).

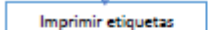
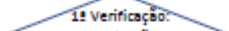
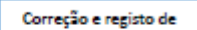
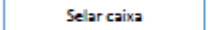




PARLAMENTO EUROPEU - Diretiva 2005/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 7 de setembro de 2005 relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais. Jornal Oficial da União Europeia. 2005).

VALORMED - Quem somos [Acedido a 13 abr. 2023]. Disponível em <https://valormed.pt/paginas/2/spanquemspan-somos>.

Anexos

Anexo I. Fluxograma do Procedimento da Preparação Individualizada da Medicação.

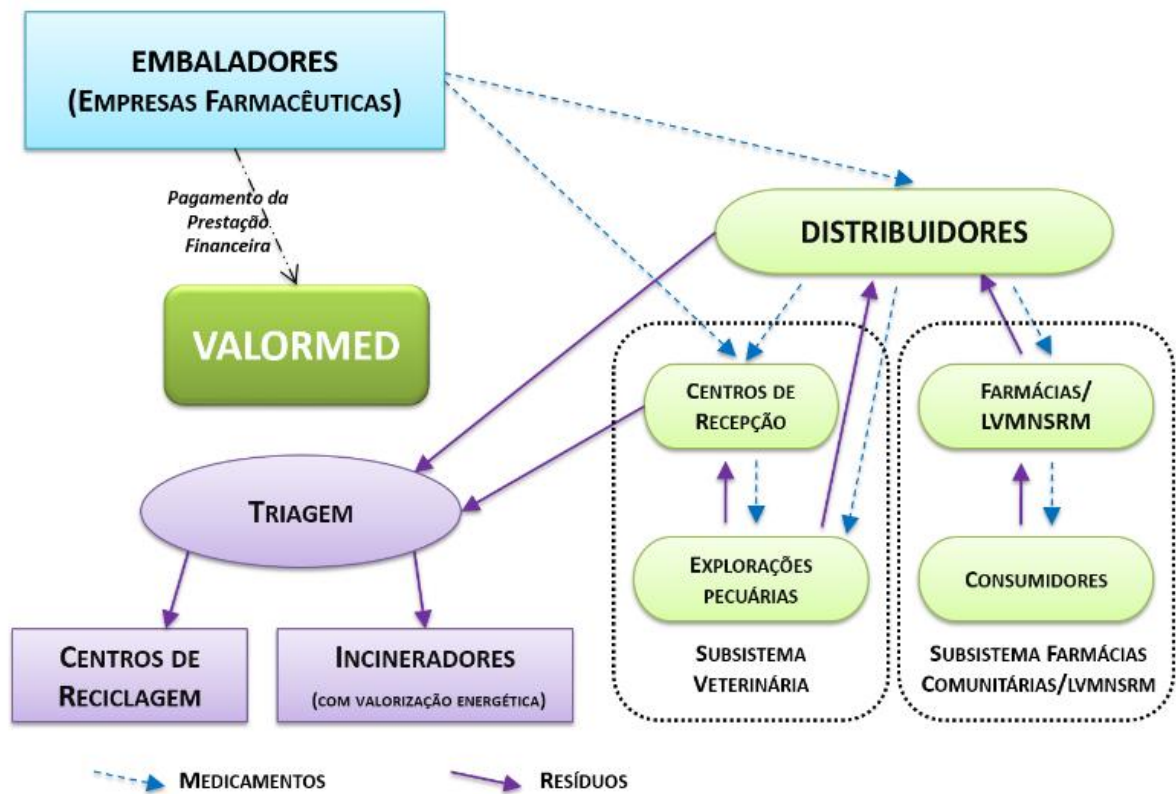
Fluxograma descritivo dos procedimentos a adotar para o serviço PIM	Observações	Responsável
	<p>Sempre que surge uma prescrição do serviço, o utente pede informações ou o farmacêutico identifica a necessidade, deverá ser explicado o procedimento, vantagens, custo, responsabilidades e intervenientes.</p>	T/F
	Após receção da informação e sua compreensão, caberá ao utente decidir se pretende usufruir do serviço.	U
	Reencaminhamento para o farmacêutico com vista a verificação dos critérios de inclusão	T/F
	Verificar se apresenta algum(ns) dos seguintes critérios: dificuldades no processo de uso de medicamentos; pouca autonomia nas atividades do dia-a-dia; terapêutica de responsabilidade de cuidador; regime terapêutico complexo; a tomar vários medicamentos de forma crónica; ativos com frequentes ausências curtas. Preencher consentimento informado.	F
	Verificar se medicação que o utente solicita ou adquire naquele momento possui propriedades físico-químicas e farmacêuticas, com ou sem o seu acondicionamento primário, que permitam manter estabilidade durante o tempo previsto para a utilização de caixa dispensadora/dispositivo. Verificar serem formas unitárias sólidas. Esta verificação deverá ser extensível aos restantes medicamentos não adquiridos naquele momento, aquando da entrevista inicial. Caso se mantenha o acondicionamento primário, deverá haver menção clara e sinal de alerta.	F
	Recolher informação detalhada sobre princípios ativos, forma farmacêutica, dose, duração da terapêutica, lote(s) e validade de cada medicamento e precauções existentes. Anexar fotografia do utente.	F
	Preencher Ficha de Utente e Ficha de Tratamento. Informar o médico assistente.	F
	<p>Antes de proceder à PIM, a medicação é revista (nível 1), com o propósito de identificar e prevenir ou resolver problemas associados ao uso do medicamento, incluindo PRMs, nomeadamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interação entre medicamentos prescritos e com outros sem prescrição médica, alimentos, suplementos ou outras substâncias (café, tabaco, etc.). • Duplicação de terapêutica. • Contraindicações. • Doses ou posologias incorretas. • Uso de medicação que o utente não necessita ou que não é adequada para a doença. • Situações em que haja indicação para iniciar ou adicionar um medicamento com o objetivo de tratar ou prevenir problemas de saúde. • Remeter para a referência ao prescritor e para atualização de dados, se necessário. 	F
	Preparar a bancada e o local de trabalho. Reacondicionar medicação. Preparar medicamentos a incluir dentro e fora do dispositivo/sistema de dispensa da medicação, mediante consulta da Ficha de Tratamento.	F/T

Fluxograma descritivo dos procedimentos a adotar para o serviço PIM (cont.)	Observações	Responsável
	<p>Imprimir etiquetas relativas aos medicamentos a incluir e aos medicamentos que, pelas suas características, não serão incluídos no dispositivo. Estas etiquetas não deverão ser coladas neste momento.</p>	F
	<p>Verificação do conteúdo do dispositivo de acordo com o plano de tratamento. Nota: com vista a facilitar a verificação, o guia deverá incluir descrição sobre a forma e cor do medicamento.</p>	F
	<p>Rejeitar e preparar de novo se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forem detetados medicamentos errados (substâncias ativas, formas farmacêuticas, doses); • Posologia incorreta (colocadas nos alvéolos errados). 	F
	<p>Após a primeira verificação a caixa poderá ser selada para se proceder à segunda verificação, a qual será executada por farmacêutico independente.</p>	F
	<ul style="list-style-type: none"> • Nove contagem das unidades de cada alvéolo da caixa dispensadora (por toma); • Verificação das informações contidas na etiqueta na parte da frente referente à medicação não incluída na caixa dispensadora e sua conformidade com a ficha do utente; • Verificação das informações contidas no verso da etiqueta referente à medicação incluída na caixa dispensadora e sua conformidade com a ficha do utente; • PRMs e/ou incidências detetadas e respetiva resolução. 	F1 (quando aplicável) / F
	<p>Rejeitar e preparar de novo se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forem detetados medicamentos errados (substâncias ativas, formas farmacêuticas, doses); • Posologia incorreta (colocadas nos alvéolos errados). 	F
	<p>Estando assegurada a correção do conteúdo da PIM, deverão ser coladas as etiquetas que permitem a identificação do conteúdo de cada um dos alvéolos. Deverá ficar uma cópia da mesma arquivada na farmácia (a qual deve obrigatoriamente conter os lotes incluídos).</p>	F
	<ul style="list-style-type: none"> • Explicar como está identificado a caixa dispensadora (etiquetas), como se usa, como se deve conservar, o prazo de validade e que a mesmo deve retornar à farmácia no final da sua utilização; • Ceder os folhetos informativos ao utente; • Alertar para a necessidade de receita médica, se aplicável; • Solicitar assinatura do utente ou cuidador; • Registrar entrega e arquivar documentação; • Planear a monitorização. 	F

Anexo 2. Estabilidade de medicamentos crónicos.

Sistema fisiológico	Medicamento	Recomendação
Cardiovascular	Atenolol	Não acondicionar caso a farmácia/casa do utente se localize em zonas particularmente quentes ou húmidas.
	Furosemida	Verificar os excipientes. Consideram-se seguros os excipientes com baixo teor de humidade (e.g. estearato de magnésio, mono-hidrato de lactose e amido de milho), não havendo estudos sobre excipientes higroscópicos. Aconselha-se proteger da luz colocando material de protecção (estudado para 8 semanas).
	Ácido acetilsalicílico	Recomenda-se manter no blister de alumínio ou plástico original. Formulação dispersível é estável até 5 semanas, desde que protegido da luz, humidade e calor.
Sistema Nervoso Central	Valproato de sódio	Recomenda-se não incluir em sistemas de PIM.
	Carbamazepina	Estabilidade depende da formulação, particularmente da sensibilidade dos excipientes à humidade.
Outros	Messalazina	Não se recomenda a inclusão da formulação de libertação controlada. As restantes formulações são estáveis até 5 semanas, desde que protegidas da luz, humidade e calor.
	Mebeverina	Estável até 5 semanas, desde que protegido da luz, humidade e calor.
	Sulfassalazina	Estável até 5 semanas, desde que protegido da luz, humidade e calor.

Anexo 3. Sistema integrado de gestão de resíduos de embalagens e medicamentos (SIGREM).



Parte II – Relatório de estágio em Indústria Farmacêutica



**FRESENIUS
KABI**

Labesfal – Fresenius-Kabi

ABREVIATURAS

FK – Fresenius Kabi

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT – Strengths (Forças), Weaknesses (Fraquezas), Opportunities (Oportunidades), Threats (Ameaças).

A Labesfal

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) abre as portas para diversas saídas profissionais, sendo uma delas a Indústria Farmacêutica. Após a conclusão do meu estágio em Farmácia Comunitária embarquei numa nova etapa na Labesfal – Fresenius-Kabi, na área da Garantia de Qualidade, mais especificamente, alocada às Reclamações de mercado.

A Labesfal – Laboratórios Almiro, S.A surgiu na década de 1950 com a criação da Farmácia Almiro em Campo de Besteiros, que pela necessidade apresentada pelos Sanatórios presentes na Serra do Caramulo começou a produzir medicamentos injetáveis e de aplicação tópica. Em 1981, devido à sua contínua evolução foi constituída a empresa “Labesfal - Laboratórios de Especialidades Farmacêuticas Almiro, Lda” (Pinto, 2017).

Em 2005, esta foi adquirida pela multinacional alemã Fresenius Kabi (FK) que tem como lema “Caring for life”.



Figura I - Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A.

A Labesfal é constituída por 4 unidades produtivas: Unidade 2 – Produção de injetáveis de grande e pequeno volume; Unidade 3 – Produção de formas farmacêuticas sólidas e semissólidas; Unidade 4 – Produção de Cefalosporinas; e Unidade 5 – Produção de Penicilinas. Adicionalmente possui uma Unidade de Compounding, a primeira do seu género em Portugal. A gama de medicamentos produzidos na Labesfal é extensa, enquadrando-se em Nutrição parentérica e entérica, fluidoterapia e medicamentos injetáveis, dispositivos médicos e tecnologias de transfusão, e biossimilares (Fresenius Kabi Portugal, [s.d.]).

Funções desempenhadas

Durante a minha primeira semana enquanto estagiária na Labesfal, obtive formação relativamente às normas de conduta da empresa, regras de segurança e saúde no trabalho, gestão ambiental, normas GMP e farmacovigilância. Tendo esta sido uma semana maioritariamente teórica, tive também a oportunidade de explorar outros temas e procedimentos fora da minha área de trabalho, como a Gestão de mudanças, Controlo de documentos, Controlo de registos, Monitorização de Sistemas de Produção de Água, Estudos de estabilidade e Atribuição do número de lote.

No meu estágio prestei auxílio na gestão de reclamações, desempenhando funções como abertura e fecho das reclamações em plataformas corporativas, avaliações iniciais das reclamações, análise de amostras reclamadas e amostras de referências, preparação de respostas para os clientes e preparação de relatórios de investigação. Adicionalmente, tive a oportunidade de fazer uma monitorização semanal de lotes em quarentena, lotes libertados, entre outros KPIs (*Key Performance Indicator* – Indicadores chave de desempenho).

Uma reclamação é definida como qualquer informação veiculada por um cliente ou entidade regulamentar, de forma escrita ou verbal. Estas podem ser de serviço (atrasos na entrega, danos no produto associados a armazenamento ou transporte, falta de produtos, erros na expedição ou encomenda, incumprimento de requisitos), de qualidade (*leakage*, descoloração do produto, características organolépticas atípicas, precipitado da solução, partículas, rótulos ou folhetos em falta ou errados, dados variáveis não legíveis, problemas associados ao embalamento, quebra de embalagem primária, nº de série inexistente/incorreto, capsela ausente ou solta, comprimidos em falta, suspeita de contrafação, RAM) ou de design. Sendo os dois primeiros os mais comuns.

O processo de gestão de reclamações começa com a introdução destas numa plataforma corporativa global dedicada à gestão de reclamações, chegando assim à Unidade de Qualidade da Labesfal. O próximo passo passa por inserir a reclamação na plataforma informática local que age como uma ferramenta de trabalho para toda a fábrica. Aqui será desencadeado todo o processo de investigação da reclamação, começando por uma avaliação inicial, seguida da distribuição de tarefas de investigação com o objetivo de encontrar a causa raiz do defeito reportado. Terminado este processo, a conclusão da investigação será inserida na plataforma corporativa global, assim como uma proposta de resposta ao cliente.

Análise SWOT

De maneira semelhante ao relatório de estágio anterior, a apreciação global do meu estágio em Indústria Farmacêutica será apresentada na forma de uma Análise SWOT.



Figura 2 – Representação esquemática da Análise SWOT referente ao Estágio em Indústria Farmacêutica.

I. Pontos Fortes

○ Contacto com a Indústria Farmacêutica

A realização de um estágio em Indústria Farmacêutica é uma das grandes vantagens da realização do curso na Universidade de Coimbra, dando-nos a oportunidade de conhecer o mercado de trabalho nesta área.

No decorrer do meu estágio foi-me dada a oportunidade de visitar as várias unidades de produção da FK, assim como os armazéns, o laboratório de microbiologia e o laboratório de controlo de qualidade, o que me permitiu conhecer e compreender todo o tempo de vida do medicamento, desde o início do fabrico, passando pelo laboratório de controlo de qualidade, até à gestão que é feita quando o produto já se encontra no mercado.

- Autonomia

Apesar de uma primeira semana essencialmente teórica, rapidamente foram-me atribuídas tarefas e concedida autonomia para as realizar, permitindo-me ganhar responsabilidade pelo meu trabalho, mas sempre com a segurança da possibilidade de pedir ajuda sempre que fosse necessário.

- Receção da equipa

Desde o primeiro dia de estágio fui bem acolhida por toda a Unidade de Qualidade, e todos os colaboradores fizeram os possíveis para me integrar na equipa. A equipa que constitui a Unidade de Qualidade é uma equipa jovem e extremamente qualificada que esteve sempre disponível para ajudar no meu trabalho.

Trabalhar num ambiente extremamente profissional, mas simultaneamente acessível e com boa disposição foi fulcral para despoletar o meu interesse pela área da Garantia da Qualidade e o meu empenho durante os 3 meses de estágio.

2. Pontos Fracos

- Duração do estágio

Apesar do plano curricular de MICF possibilitar a realização de um estágio em Indústria farmacêutica, em adição ao estágio em Farmácia Comunitária, as horas disponíveis para o mesmo são limitadas.

A área disponível para atuação do farmacêutico dentro da Indústria Farmacêutica é de grande dimensão e a existência de apenas um curto estágio, opcional, não nos permite, enquanto estudantes, conhecer todas as áreas onde poderemos um dia trabalhar.

O aumento de horas do estágio em Indústria para o mesmo número de horas que o estágio em Farmácia Comunitária iria permitir expandir os conhecimentos da área, fazendo uma melhor preparação para o futuro profissional. No entanto, tal não é viável considerando o plano de estudos atual.

3. Oportunidades

- Oportunidade de aprendizagem

Apesar de não constar no meu plano de estágio, tive a oportunidade de abordar outros temas trabalhados na Unidade de Qualidade, o que me permitiu, não só desempenhar melhor as minhas tarefas, mas também ficar a conhecer outras áreas, como estudos de estabilidade *ongoing* e a validação de sistemas de limpeza e de fabrico.

Adicionalmente, através do estágio tomei conhecimento e tive a oportunidade de participar no evento IRACi – *Selecting the Right Supplier*, dedicado este ano à qualificação de fornecedores.

Por as minhas tarefas assim o exigirem, necessitei de trabalhar com o programa Microsoft Office Excel®. Considerando o meu baixo nível conhecimento inicial sobre trabalhar com este programa, tive aqui a oportunidade de utilizar Excel diariamente, o que inicialmente considerei uma barreira tornou-se rapidamente uma ferramenta útil de trabalho.

- Contacto com uma multinacional

Trabalhar dentro do grupo Fresenius Kabi, uma multinacional de grande dimensão foi uma oportunidade inigualável. Na Labesfal foi sempre possível verificar o rigor, a vontade de melhorar e a organização que reflete o profissionalismo desta empresa Farmacêutica.

Adicionalmente, por se tratar de uma empresa que se encontra espalhada por todo o mundo, foi necessário estabelecer contacto com profissionais empregados noutras plantas da FK, o que me permitiu desenvolver as minhas capacidades de trabalho em equipa, assim como praticar a comunicação em inglês.

4. Ameaças

- Incertezas relativas à Unidade Curricular

A realização de estágio em Indústria só permite a entrega da monografia e relatórios de estágio em época especial aos alunos que optarem por realizar em primeiro lugar o estágio em Farmácia Comunitária, ao contrário do que acontece com os colegas que realizam apenas estágio em farmácia comunitária ou em farmácia comunitária + farmácia hospitalar.

Mesmo assim, para a realização de um estágio fora das áreas de Comunitária e Hospitalar é necessária a realização de um estágio de verão para cumprir com as horas mínimas impostas para o estágio em Farmácia Comunitária.

Adicionalmente, a informação disponibilizada aos alunos sobre o estágio e monografia é incompleta: obrigatoriedade de duração do estágio de 3 meses, apesar de estar descrito nas normas orientadores do estágio uma duração de pelo menos 420 horas, impedindo a correta planificação do estágio e elaboração dos documentos necessários à finalização do MICF por parte dos alunos. Posto isto, esta ameaça inicial transformou-se numa oportunidade considerando que acabei por ter mais tempo para solidificar os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio.

Considerações finais

Com o fim do meu percurso académico tão perto, sinto-me concretizada com o impacto que o estágio na Labesfal - Fresenius Kabi teve no mesmo. Tive a oportunidade de testemunhar e realizar o trabalho que realmente é feito no dia-a-dia na área das Reclamações, tendo assim realmente um verdadeiro contacto com o mercado de trabalho.

Apesar da curta duração do estágio, foram 3 meses desafiantes e ricos em aprendizagem que me prepararam para a entrar no mercado de trabalho.

Termino este percurso com um sentido de responsabilidade acrescido e com entusiasmo para começar a próxima etapa da minha vida, o início da minha vida profissional.

Referências

Fresenius Kabi Portugal – [Acedido a 4 jul. 2023]. Disponível em <https://www.fresenius-kabi.com/pt/>.

PINTO, Célia - Labesfal 8 ago. 2017. [Acedido a 3 jun. 2023]. Disponível em https://www.compete2020.gov.pt/destaques/detalhe/Proj18076_Labesfal.

**Parte III – Monografia: “Drogas de
Abuso e as suas Aplicações
Farmacológicas”**

ABREVIATURAS

5-HT – 5-hidroxitriptamina ou serotonina

BDNF – *Brain derived neurotrophic factor*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

GRID-HAMD – *GRID Hamilton Rating Scale for Depression*

LSD – Dietilamida do ácido lisérgico

MDMA – 3,4-metilenodioximetanfetamina

ONU – Organização das Nações Unidas

PTSD – Perturbação de Stress Pós-Traumático

QIDS-SR – *Quick Inventory of Depressive Symptomatology*

SNC – Sistema Nervoso Central

SSRIs/ ISRS – Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

SNRIs/ ISRSN – Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina

Introdução

As drogas de abuso, desde há muito tempo têm vindo a ser utilizadas em diversos contextos, e desde cedo despertaram curiosidade pelas suas ações farmacológicas e possível aplicação clínica. No entanto, na década de 1970 foram encontradas barreiras legais e éticas, que limitaram a continuação do seu estudo (Elk e Yaden, 2022; Johnson, Richards e Griffiths, 2008; Kurtz *et al.*, 2022). Nos últimos anos, o interesse por esta área renasceu e verificou-se um “boom” nos ensaios clínicos, envolvendo principalmente drogas psicoativas como: a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e a Psilocibina. Os resultados obtidos apontam para o grande potencial de aplicação destas substâncias, principalmente em doenças do foro psicológico, de que são exemplo a depressão, a ansiedade e a perturbação de stress pós-traumático (PTSD) (Elk e Yaden, 2022; Hall, 2022; Holoyda, 2020; Johnson, Richards e Griffiths, 2008; Nygart *et al.*, 2022).

A depressão é atualmente uma das maiores causas de mortalidade e diminuição da qualidade de vida, afeta cerca de 300 milhões de pessoas no mundo inteiro. Relativamente à ansiedade, esta afeta cerca de 30% da população adulta numa das fases da sua vida. O aumento da percentagem de pessoas diagnosticadas com depressão e ansiedade, e o consequente aumento do número de suicídios levou à consciencialização universal da importância da Saúde Mental. A atual terapêutica utilizada na depressão apresenta uma eficácia variável e uma baixa aderência ao tratamento, em parte devida aos seus efeitos secundários e à longa duração da terapia. A procura de tratamentos alternativos abriu a porta a uma nova onda de pesquisa clínica com incidência nas drogas psicadélicas e as suas possíveis ações farmacológicas em doenças psiquiátricas (Berton e Nestler, 2006; Butlen-Ducuing *et al.*, 2023; Cotovio *et al.*, 2021; Davis *et al.*, 2021; Duman, 2014; George *et al.*, 2022; Gukasyan *et al.*, 2022; Husain *et al.*, 2023, Malhi *et al.*, 2009; Muskin, 2023).

A pesquisa primária de ensaios clínicos foi feita com recurso à plataforma “PubMed”. Os termos utilizados na pesquisa foram “MDMA”, “LSD”, “psilocybin”. Para refinar a pesquisa, foram considerados apenas ensaios clínicos referentes a doenças do foro psicológico publicados nos últimos 10 anos, e envolvendo pessoas com mais de 18 anos. Após a eliminação de estudos referentes a outras drogas/patologias que não as mencionadas anteriormente e também de duplicações, foram analisados **13** ensaios clínicos (LSD – 2; MDMA - 3; Psilocibina – 8).

I. Contextualização Histórica

O uso de substâncias psicoativas como opção terapêutica data há milhares de anos atrás. As culturas indígenas utilizavam as substâncias alucinogênicas, provenientes de plantas e fungos, exclusivamente em cerimônias sagradas, sendo considerado tabu o seu uso fora destes rituais (George *et al.*, 2022; Husain *et al.*, 2023; Johnson, Richards e Griffiths, 2008). No entanto, apenas em 1896 foram introduzidos estes compostos na cultura ocidental, graças ao trabalho do farmacologista Arthur Heffer (Kurtz *et al.*, 2022).

O termo “psicadélico” (do inglês “*psychedelic*”) foi utilizado pela primeira vez em 1956, pelo psiquiatra Humphry Osmond, aquando da sua pesquisa com LSD no tratamento de pacientes psiquiátricos. O nome deriva do grego *psyche* (a mente ou alma) e *delos* (tornar visível) (Cotovio *et al.*, 2021; Holoyda, 2020; Lowe *et al.*, 2022).

Grinspoon and Bakala definiram em 1979, no seu livro intitulado “*Psychedelic drugs reconsidered*”, o termo psicadélico como: “uma droga que produz alterações no pensamento, no humor e de perspetiva, que são raramente experienciadas de outra forma sem ser em sonhos, exaltação contemplativa e religiosa, memórias vívidas involuntárias, e psicose aguda, sem causar dependência física, *craving*, distúrbios psicológicos major, delírio, desorientação ou amnésia” (Hall, 2022).

A psilocibina e o LSD são um exemplo dos psicadélicos “clássicos”, também conhecidos como alucinogénios serotoninérgicos, e apesar do MDMA se encontrar frequentemente associado a estes, ele apresenta uma classificação diferente e um mecanismo de ação distinto, não produzindo os mesmos efeitos percetuais, sendo considerado um entactogéno (Hall, 2022; Mertens *et al.*, 2020; Vollenweider e Preller, 2020). Estes compostos caracterizam-se por provocarem euforia, uma sensação de conexão emocional e receptividade para com os outros, tendo como principal mecanismo de atuação a inibição da recaptção de monoaminas, assim como a sua libertação (Holoyda, 2020).

Os psicadélicos clássicos, psilocibina e LSD, exercem as suas ações farmacológicas principalmente através do agonismo parcial ou total para o recetor 5-HT_{2A} que se encontra amplamente distribuído pelo sistema nervoso central (SNC). A ativação deste recetor despoleta diversos efeitos a nível do SNC, como excitação neuronal, dissociação, alucinações, medo e distorção percetual (Cotovio *et al.*, 2021; Hakami Zanjani *et al.*, 2023; Holoyda, 2020).

A terapêutica psicadélica consiste na junção de psicoterapia com as ações farmacológicas destes compostos, num ambiente controlado (Boehnke, Davis e McAfee, 2022; George *et al.*, 2022; Husain *et al.*, 2023; Nygart *et al.*, 2022). O estudo clínico deste tipo de terapia começou na década de 1950 e, pode recorrer a 2 métodos distintos: psicolítico ou

psicadélico. Estes dois métodos diferem essencialmente na dose e na frequência de administração. Enquanto, o método psicolítico recorre à administração da droga em doses baixas, com uma maior frequência e com o objetivo de auxiliar uma sessão de terapia comum. O método psicadélico opta por administrar doses mais elevadas da droga um menor número de vezes, com o objetivo de gerar um momento de catarse que possibilite ao paciente lidar com os seus sentimentos reduzindo assim os sintomas de ansiedade e depressão (Gasser et al., 2014; Hall, 2022).

Na década de 1960 a utilização clínica destes compostos era já uma prática regular com resultados positivos, até à Convenção sobre as Substâncias Psicotrópicas da Organização das Nações Unidas (ONU), convocada devido ao aumento da utilização destas drogas para fins recreativos, que as colocou na lista I (Anexo I), que veio restringir o seu uso em investigação científica (Carhart-Harris et al., 2021; Cotovio et al., 2021; Direção-Geral dos Negócios Políticos, 1979; Ross et al., 2016).

Contrariamente a outras drogas de abuso, as 3 discutidas neste trabalho apresentam efeitos secundários muito reduzidos, são consideradas seguras, de baixa toxicidade e com baixo potencial para induzir dependência (Butlen-Ducuing et al., 2023; Castro Santos e Gama Marques, 2021; Johnson, Richards e Griffiths, 2008; Kurtz et al., 2022; Libânio Osório Marta, 2019).

Apesar dos compostos abordados (LSD, MDMA e psilocibina) apresentarem estruturas químicas diferentes, alguns dos mecanismos de ação assim como os efeitos por si provocados são comuns entre si (Tabela 1).

Tabela 1 - Mecanismos de ação e respetivos efeitos desencadeados pelas drogas em estudo. Adaptado de (Reiff et al., 2020).

Droga	Principal mecanismo de ação	Efeitos Produzidos				
		Alterações na cognição	Alterações na Perceção	Emoções negativas	Emoções Positivas	Alterações sociais
LSD e Psilocibina	Agonistas dos recetores 5-HT _{2A}	Flexibilidade cognitiva; criatividade aumentada; <i>Insightfulness</i> ; comportamentos desorganizados e distraídos	Alterações visuais; experiências místicas; alucinações; paranoia;	Ansiedade	Aumento do bem-estar e da satisfação com a vida; bom humor	Aumento da empatia; comportamento mais sociais e de mais confiança
MDMA	Agonista dos recetores 5-HT _{2A} ; Inibição da recaptção de monoaminas	Memória espacial tarefas psicomotoras afetadas	Alterações visuais e auditivas ligeiras; sem alucinações	Desconfiança; hostilidade; ansiedade	Aumento da confiança; euforia; bem-estar; maior significado da vida	Aumento da conexão com os outros e da empatia

2. As Patologias Alvo

Como mencionado anteriormente, as drogas de abuso retratadas neste trabalho demonstram um grande potencial de atuação em doenças do foro psicológico, nomeadamente a depressão e a ansiedade. Para melhor compreender a ação destas substâncias, é importante conhecer o mecanismo das doenças nas quais eles vão atuar.

A OMS considera a depressão como sendo “o maior contribuinte da incapacidade para a atividade produtiva”, seguida de perto pelas perturbações de ansiedade (Carvalho, 2017).

A depressão pode estar associada a uma variedade de fatores, como falta de energia, insônia, alterações do peso, agitação e irritabilidade, sensação de culpa, humor depressivo, ansiedade entre outros. Esta sintomatologia diversa é indicativa de uma etiologia múltipla da depressão (Durisko, Mulsant e Andrews, 2015).

O mecanismo de ação responsável pela depressão não se encontra ainda totalmente esclarecido, contudo, a causa mais indicada e mais provavelmente em origem em múltiplos fatores, como fatores sociais, psicológicos e biológicos (Berton e Nestler, 2006; Duman, 2014; Malhi *et al.*, 2009; World Health Organization, 2023).

Uma das mais antigas hipóteses aceites como causa da depressão é a hipótese das monoaminas, que indica como principal causa de depressão a diminuição da concentração das monoaminas, especificamente a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, na fenda sináptica. Atualmente a maioria dos antidepressivos utilizados na prática clínica ainda tem ação ao nível das monoaminas (Berton e Nestler, 2006; Husain *et al.*, 2023; Malhi *et al.*, 2009).

A depressão encontra-se também comumente associada a uma diminuição do BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), consequentemente resultando numa diminuição da neuroplasticidade que se relaciona com alterações comportamentais, cognitivas e emocionais, podendo associar-se a comportamentos suicidas. Em contraponto, os fármacos antidepressivos aumentam os níveis deste fator de crescimento neuronal (Cotovio *et al.*, 2021; Husain *et al.*, 2023).

Como tratamento de primeira linha na terapêutica farmacológica da depressão são usados os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs ou ISRS), como a sertralina, e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (SNRIs ou ISRSN), como por exemplo, a duloxetina. Os SSRIs e os SNRIs, como o próprio nome indica, têm como mecanismo de ação a inibição da recaptção da serotonina na fenda sináptica e a inibição da recaptção da serotonina e noradrenalina, respetivamente (Alter, 2020; Caramona *et al.*, 2011; Carhart-Harris *et al.*, 2021; Eli Lilly, [s.d.] Husain *et al.*, 2023).

Um ponto comum a todos os antidepressivos é o seu lento início de ação, são necessárias algumas semanas para que o seu efeito se faça sentir, conseqüentemente, ao longo do processo existe a possibilidade de ocorrência de recaídas (Anexo 4). Adicionalmente, estes fármacos desencadeiam um grande número de efeitos secundários (Anexo 2) e necessitam de um tratamento prolongado para que o paciente tenha uma recuperação completa. No entanto, apenas cerca de 50% dos pacientes atinge a remissão da doença, dificultando assim, a otimização da terapêutica implementada (Berton e Nestler, 2006; Cotovio *et al.*, 2021; Duman, 2014; Gukasyan *et al.*, 2022; Husain *et al.*, 2023; Malhi *et al.*, 2009).

Relativamente à ansiedade, esta não é necessariamente uma patologia, é considerada uma reação normal ao stress, funciona como um mecanismo de alerta para reagir e lidar com ameaças e adversidades. No entanto, se a sua manifestação for de forma excessiva já é interpretada como uma perturbação de ansiedade. As perturbações de ansiedade podem classificar-se em vários tipos como fobias, ansiedade generalizada, entre outras (Figura 1) (Carvalho, 2017; Muskin, 2023; *Types of anxiety disorders*, [s.d.]).



Figura 1 - Representação esquemática dos tipos de ansiedade. Adaptado de: (Muskin, 2023; *Types of anxiety disorders*, [s.d.]).

Existem outras perturbações que comumente se encontram também associadas à ansiedade, como é o caso da PTSD e da perturbação obsessivo-compulsiva. PTSD é despertada por uma situação capaz de causar trauma, como por exemplo, um acidente ou abuso sexual

(*Types of anxiety disorders*, [s.d.]), podendo ter sido uma situação experienciada na primeira pessoa ou apenas assistida. Esta síndrome manifesta-se através de pensamentos negativos associados ao evento que despoletou o trauma e pode ter consequências ao nível do bem-estar mental, social e físico (Taylor-Desir, 2022).

A nível farmacológico o meio de atuação pode ser com um tratamento direto nas crises de ansiedade ou recorrendo a um tratamento de manutenção. O tratamento de primeira linha nas crises de ansiedade são as benzodiazepinas, como é exemplo o alprazolam. Para um tratamento de manutenção são utilizados como primeira linha de tratamento antidepressores, por exemplo os SSRIs. Relativamente à PTSD, o tratamento de primeira linha passa por SSRIs, como a sertralina (Alter, 2020; Caramona *et al.*, 2011; Mitchell *et al.*, 2021; Pfizer, 2021).

3. Psicadélicos Clássicos: Psilocibina e LSD

3.1 Psilocibina

A psilocibina e o seu principal metabolito, psilocina, são substâncias presentes naturalmente em centenas de cogumelos, principalmente cogumelo. A psilocibina foi isolada pela primeira vez na década de 1950 nos laboratórios Sandoz, pelo cientista Albert Hofmann. Porém, a sua utilização em rituais religiosos e curativos data há milhares de anos atrás (Carhart-Harris *et al.*, 2016; Castro Santos e Gama Marques, 2021; Holoyda, 2020; Reiff *et al.*, 2020; Solmi *et al.*, 2022; Zeiss, Gahr e Graf, 2021).



Figura 2 - Exemplo de cogumelos produtores de psilocibina (Psilocibina (Cogumelos), [s.d.]).

Estas substâncias produzem mudanças no comportamento e na percepção, tendo sido a razão pela qual os fungos onde estas se encontram naturalmente presentes, passaram a ser

identificados como “cogumelos mágicos” (Araújo *et al.*, 2015; Castro Santos e Gama Marques, 2021).

A psilocibina (figura 3A), e o seu principal metabolito ativo, a psilocina (figura 3B), são indolaminas pertencentes ao grupo das triptaminas simples e, apresentam uma estrutura química similar à do neurotransmissor serotonina (5-HT) (Figura 3C) (Araújo *et al.*, 2015; Hakami Zanjani *et al.*, 2023). A psilocina difere deste essencialmente na amina terciária, que correspondem a uma amina primária na molécula de serotonina, e na posição de substituição do grupo hidroxilo no anel aromático/ grupo indol (Hakami Zanjani *et al.*, 2023). Este composto é resultante da desfosforilação da psilocibina na mucosa intestinal (Castro Santos e Gama Marques, 2021).

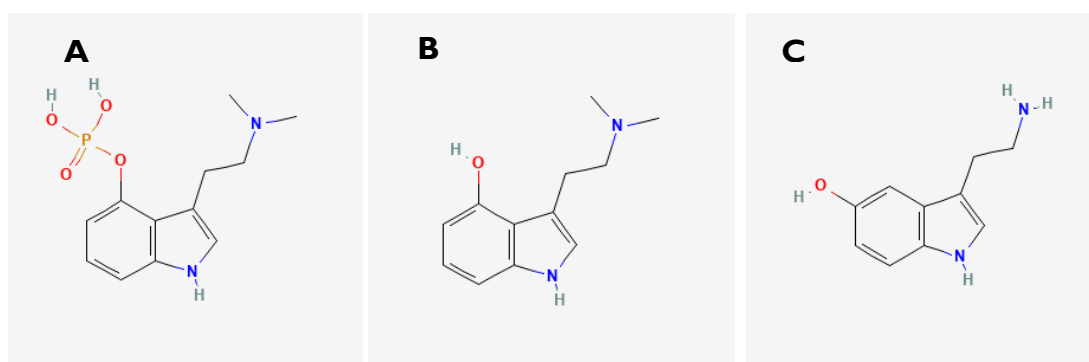


Figura 3 - Estrutura molecular: (A) Psilocibina, (B) Psilocina, (C) Serotonina.

O mecanismo de ação responsável pela produção do efeito antidepressivo da psilocibina não é ainda completamente conhecido e esclarecido, mas, apesar disso, o seu mecanismo de ação principal, à semelhança de outros psicadélicos clássicos, está relacionado com um agonismo parcial ou total para os recetores da serotonina (5-HT) e indica ser esse o mecanismo responsável pelos efeitos alucinogénios e terapêuticos da psilocibina (Carhart-Harris *et al.*, 2021; Castro Santos e Gama Marques, 2021; Cotovio *et al.*, 2021; George *et al.*, 2022; Zanjani *et al.*, 2023; Mertens *et al.*, 2020; Vollenweider e Preller, 2020).

Estudos recentes indicam que a psilocina apresenta maior afinidade para o recetor 5-HT_{2A} comparativamente à serotonina, sendo a amina terciária da psilocina a responsável pela maior afinidade (Hakami Zanjani *et al.*, 2023).

Os efeitos secundários provocados pela psilocibina são temporários e ligeiros e podem manifestar-se através de náuseas, ansiedade e alterações na pressão arterial (Husain *et al.*, 2023).

3.2 LSD

O LSD foi descoberto em 1938 por Albert Hofmann, um cientista suíço a trabalhar na farmacêutica Sandoz, atualmente conhecido como o “pai” do LSD. Hofmann encontrava-se a estudar a toxina produzida pelo fungo *Claviceps purpurea*, a amida do ácido lisérgico (LSA) (Figura 4B), também conhecida como ergina e por ser um análogo do LSD. No momento da síntese do LSD, Hofmann tinha por intuito desenvolver derivados da ergina para a obtenção de um estimulante circulatório e respiratório, isto é, um composto analéptico (Araújo *et al.*, 2015; Fuentes *et al.*, 2020; Hofmann e Ott, 1980).

Em 1943, Hofmann voltou a sintetizar LSD, que até aí não era considerado farmacologicamente interessante, e foi o primeiro a experimentar, acidentalmente, os efeitos desta substância psicadélica. É de salientar que esta droga produz efeito farmacológico a uma concentração muito baixa, sendo considerada o alucinogénio mais potente (Fuentes *et al.*, 2020; Hofmann e Ott, 1980; Libânio Osório Marta, 2019). A partir desse momento, Hofmann tornou-se cobaia no seu próprio estudo. A sua primeira experiência relatada não foi agradável, mas permitiu-lhe retirar algumas lições: 1) apesar de enquanto estava sob os efeitos do LSD classificar esta substância de uma maneira muito negativa, na manhã seguinte sentia-se refrescado e com uma sensação de bem-estar; 2) conseguia-se lembrar de toda a experiência, incluindo quando o pico da concentração da substância no sangue foi atingida; e 3) não obstante do seu estado de embriaguez, não sentiu “ressaca”. A partir deste ponto, Hofmann sabia que o LSD seria importante em farmacologia e em medicina, particularmente em psiquiatria. No entanto, com base na sua experiência negativa, o cientista não ponderou a possibilidade de esta se tornar uma droga de uso recreativo (Hofmann e Ott, 1980).

Relativamente à estrutura química do LSD, este pertence ao grupo das ergolinas e, é constituído por um grupo indol e um composto aromático tetracíclico (Libânio Osório Marta, 2019) (Figura 4A).

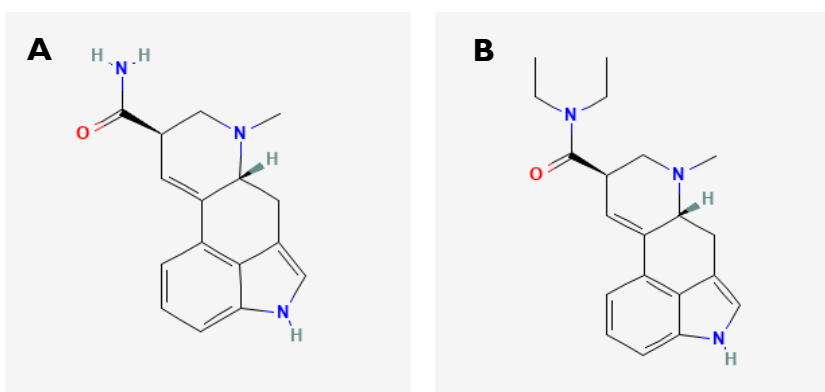


Figura 4 - Estrutura molecular: (A) LSA e (B) LSD.

A informação disponível à certa da absorção e metabolismo deste composto é reduzida. Estima-se que a sua biodisponibilidade oral é de 71%, é completamente absorvida a nível gastrointestinal e tem tempo de semivida de cerca de 3 horas. O início do aparecimento dos efeitos parece estar relacionado com a via de administração (Libânio Osório Marta, 2019; Fuentes et al., 2020).

A semelhança da psilocibina, o LSD atua como agonista parcial dos recetores 5-HT_{2A}, no entanto a sua ação principal é provocada por um agonismo para os recetores 5-HT_{1A} (Husain et al., 2023). Adicionalmente, exerce ação sobre os recetores D1 e D2 da dopamina e sobre os recetores adrenérgicos (Vollenweider e Preller, 2020).

O estudo realizado por Hutten et al., em pessoas saudáveis, comprovou que a toma de doses baixas de LSD provoca um aumento da concentração de BDNF no plasma (anexo 3), que é um fator de crescimento associado ao aumento da neuroplasticidade. Os resultados indicam que este aumento pode ser de até 6h após a toma de LSD, sugerindo assim, que esta será a janela indicada para atuação terapêutica (Hutten et al., 2021).

Relativamente aos seus efeitos psicadélicos, o LSD provoca alterações na cognição, distorcendo a perceção da realidade e alterando o estado de consciência (Holoyda, 2020). A toma deste composto pode provocar alguns efeitos adversos, como o aumento da pressão arterial ou o prolongamento de efeitos provocados pelo LSD após as sessões. É considerado um composto seguro e com baixa toxicidade, que não provoca dependência, pelo que o interesse na sua utilização renasceu nos últimos anos (Fuentes et al., 2020; Libânio Osório Marta, 2019).

Como já foi mencionado anteriormente, o LSD foi muito estudado, até à década de 1970, relativamente ao seu uso no tratamento de doenças psiquiátricas, como a ansiedade e a depressão, tendo chegado mesmo a ser utilizado em contexto clínico. De facto, na década de 1950 o LSD chegou a ser comercializado pela Sandoz com o nome “Delysid” e utilizado em psiquiatria (Fuentes et al., 2020).

O mecanismo de ação responsável pelos efeitos antidepressivos dos psicadélicos clássicos discutidos neste ponto, Psilocibina e LSD, ainda não está totalmente esclarecido. Alguns autores apontam o forte agonismo destas substâncias para o recetor 5-HT_{2A} como o responsável pelos efeitos farmacológicos devido à rápida *downregulation* deste recetor, sendo este mecanismo comum a vários fármacos antidepressivos. No entanto, alguns modelos pré-clínicos de depressão sugerem que existem outros recetores estão envolvidos nos efeitos

antidepressores dos psicadélicos (Elk e Yaden, 2022; Hakami Zanjani *et al.*, 2023; Husain *et al.*, 2023).

O agonismo para o recetor 5-HT_{2A} é responsável pelo aumento da libertação de serotonina, alterando a excitabilidade dos neurónios piramidais no córtex e simultaneamente induzindo a libertação de glutamato no neocórtex. Adicionalmente provoca um aumento de BDNF, o fator de crescimento responsável pela neurogênese e neuroplasticidade (Cotovio *et al.*, 2021; Elk e Yaden, 2022; Husain *et al.*, 2023; Ly *et al.*, 2018).

Com o renascimento do interesse na pesquisa de substâncias psicadélicas, confirmado pelo número de ensaios clínicos *ongoing* que têm como tema de estudo estas substâncias (Figura 5), o estudo do LSD deixou de ser tão proeminente como nas décadas de 1950 e 1960. A psilocibina veio substituir o LSD, em parte devido ao seu período de atuação mais curto, que permite um melhor entendimento farmacológico, mas também devido à conotação negativa associada ao LSD (Hall, 2022).

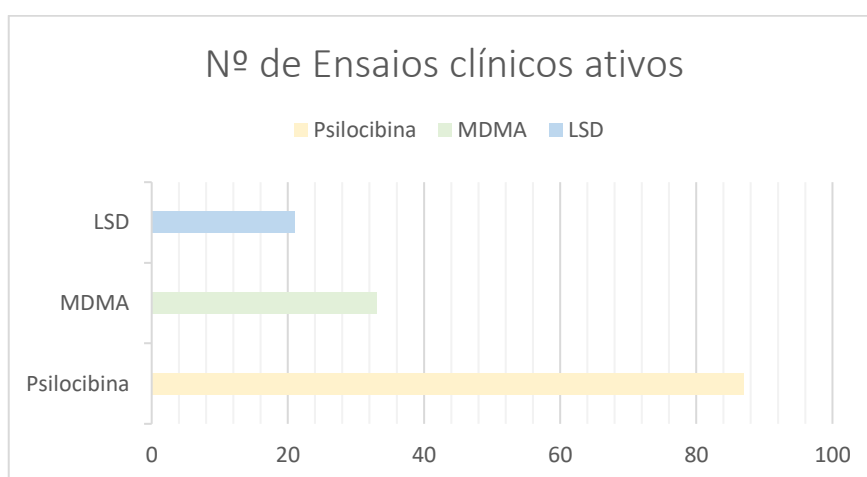


Figura 5 - Representação gráfica do número de ensaios clínicos *ongoing* para as drogas estudadas. Os dados foram obtidos através de uma pesquisa no site: clinicaltrials.gov.

Ensaio Clínicos com LSD (Tabela 2)

Gasser *et al.* estudou a eficácia e segurança da psicoterapia combinada com a administração de LSD em casos de ansiedade relacionada com doenças terminais. O procedimento do estudo consistiu em duas sessões de administração de LSD seguidos se uma sessão terapêutica com cerca de 8h de duração, em que o grupo experimental recebeu doses de 200 µg de LSD enquanto o grupo controlo tomou 20 µg de LSD, com o intuito de funcionar como um placebo ativo. Similarmente a outros ensaios clínicos, os pacientes foram acompanhados anterior e posteriormente às sessões terapêuticas (Gasser *et al.*, 2014).

A redução da ansiedade foi perceptível nos pacientes tratados com 200 µg de LSD, acentuando-se após a segunda sessão (Anexo 5), o que leva a considerar a necessidade de pelo menos duas sessões de terapia psicadélica para a obtenção de melhores resultados (Gasser *et al.*, 2014).

Um *follow-up* após 12 meses do fim do ensaio clínico anterior permitiu concluir que os efeitos obtidos através de terapia psicadélica são sustentáveis por um período mínimo de 12 meses (Anexo 5) (Gasser *et al.*, 2014; Gasser *et al.*, 2015).

Ensaio Clínico com Psilocibina (Tabela 3)

David *et al.* desenvolveu um ensaio clínico com o intuito do estudo do efeito farmacológico de doses moderadas e elevadas de psilocibina em depressão moderada a severa. Dois grupos de intervenção estavam presentes no estudo: o primeiro iniciou o tratamento de imediato, o segundo iniciou o tratamento após 8 semanas. Os autores do estudo decidiram utilizar um grupo controlo com uma intervenção tardia para distinguir os efeitos da psilocibina de uma melhoria espontânea dos sintomas. Os dados adquiridos mostraram uma diminuição mais acentuada, no teste GRID-HAMD, no grupo de tratamento imediato quando comparado com o grupo de atuação tardia. Os resultados obtidos apontam para a obtenção de efeitos antidepressivos de forma rápida e sustentável por pelo menos 4 semanas, tendo 13 pacientes atingido os critérios para remissão da doença (Davis *et al.*, 2021).

Com o objetivo de estudar a eficácia da psilocibina a longo prazo, foi realizado um *follow-up* do ensaio clínico anterior ao fim de um período de 12 meses. Como detalhado no anexo 7, duas doses de psilocibina despoletaram um efeito antidepressivo sustentável ao longo de 12 meses (Gukasyan *et al.*, 2022).

Em 2021, Carhart-Harris *et al.* publicou os resultados de um ensaio clínico que pretendia comparar os efeitos antidepressivos da psilocibina com os dos SSRIs, escitalopram (Carhart-Harris *et al.*, 2021; H. Lundbeck A/S, 2022). Foram dadas duas doses de psilocibina aos dois grupos, 25 mg no grupo experimental e 1 mg ao grupo controlo, sendo que esta dose foi descrita como tendo efeitos negligenciáveis. Similarmente a outros ensaios clínicos, foi feito o acompanhamento prévio, posterior e durante o tratamento por dois profissionais de saúde. As medidas de eficácia primária não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (Anexo 6) (Carhart-Harris *et al.*, 2021).

Contrariamente à depressão e à ansiedade generalizada, não existem tratamentos farmacológicos específicos para síndromes psicológicas associadas a diagnósticos terminais. Ross *et al.* propôs-se a estudar o efeito, em doentes diagnosticados com cancro em fase

terminal, de uma administração única de psilocibina em combinação com psicoterapia, fazendo a divisão das pessoas em dois grupos, como descrito na Tabela 3. Os resultados do estudo apontam para uma eficácia rápida e sustentável da psilocibina, por um período mínimo de 7 semanas, após a administração em dose única. Após o crossover, foi realizado um follow-up aos 6,5 meses que demonstrou a continuação de resultados positivos nos níveis de ansiedade e depressão (Ross *et al.*, 2016).

No seguimento deste ensaio clínico, foi realizado um *follow up* em dois períodos diferentes, certa de 3,2 anos e 4,5 anos, respetivamente, após o término do ensaio clínico publicado por Ross *et al.* Apesar dos efeitos antidepressivos indicarem o seu prolongamento até aos dois períodos de follow-up, as limitações do estudo não permitem associar estes resultados à terapia psicadélica, uma vez que estes efeitos poderiam estar associados a uma melhoria espontânea (Agin-Liebes *et al.*, 2020).

Em 2016, foi publicado um ensaio clínico aberto com o objetivo de comprovar a viabilidade do tratamento da depressão com recurso a terapia com auxílio de psilocibina. Não estava presente um grupo controlo, os 12 pacientes receberam o tratamento completo, 10 mg na primeira sessão e 25 mg numa segunda sessão, com um intervalo de 7 dias. Os resultados mostraram que a redução foi máxima uma semana após a sessão de dose alta, sendo que mais de metade dos pacientes mantiveram os resultados durante 3 meses (Carhart-Harris *et al.*, 2016).

Considerando os resultados positivos obtidos no último estudo, este foi expandido de 12 para 20 pacientes e foi realizado um follow-up após 6 meses. Mais uma vez os resultados apontaram para uma redução significativa nos resultados QIDS-SR16 sustentável por um período mínimo de 5 semanas. Devido a outras intervenções recebidas pelos pacientes entre os 3 e os 6 meses, não foi possível concluir qual o efeito da terapia psicadélica nestes prazos (Carhart-Harris *et al.*, 2018).

Um ensaio psicofarmacológico foi publicado em 2016, tinha como foco o potencial efeito da psilocibina, como auxiliar da psicoterapia, na ansiedade e depressão associadas ao um diagnóstico de cancro terminal. Os voluntários foram divididos em 2 grupos, um iniciou o tratamento com uma dose baixa de psilocibina e terminou com a dose elevada, enquanto o outro grupo seguiu o procedimento contrário. É de notar que a dose baixa de psilocibina (10 mg) é suposto funcionar como um placebo ativo. Ambos os grupos estudados apresentaram resultados positivos e sustentáveis após os 6 meses de follow-up (Griffiths *et al.*, 2016).

Tabela 1 - Quadro síntese dos ensaios clínicos – LSD.

Referência	Ano	Diagnóstico	Design do estudo	Nº de voluntários	Idade	Intervenção	Medidas de eficácia primária	Resultados principais
(Gasser et al., 2014)	2014	Ansiedade relacionada com doenças terminais	Dupla ocultação, aleatorização, com grupo controlo, fase 2	12	39-64	2 sessões: Intervenção: 200 µg LSD Controlo: 20 µg LSD	STAI ¹	Redução significativa dos valores de ansiedade (Anexo 5)
(Gasser, Kirchner e Passie, 2015)	2015	Ansiedade relacionada com doenças terminais	Follow-up	12	39-64	Follow-up aos 12 meses	STAI	Resultados sustentáveis por um período de 12 meses

¹ State-Trait Anxiety Inventory

Tabela 2 - Quadro síntese dos ensaios clínicos – Psilocibina.

Referência	Ano	Diagnóstico	Design do estudo	Nº de pacientes	Idade	Intervenção	Medidas de eficácia primária	Resultados principais
(Davis <i>et al.</i> , 2021)	2021	Depressão moderada a severa	Aleatorização, com grupo controle	27	21-75	2 sessões, desfasamento de 8 semanas entre os 2 grupos (Anexo 6) 1ª sessão: 20 mg/70 Kg psilocibina 2ª sessão: 30 mg/70 Kg psilocibina	GRID-HAMD ² QIDS-SR ³	≥ 50% redução no GRID-HAMD (1 semana e 4 semanas após a segunda sessão) QIDS-SR: descida rápida e acentuada demonstrada 1 dia após a 1ª sessão, mantendo-se até 4 semanas após a 2ª sessão
(Gukasyan <i>et al.</i> , 2022)	2022	Depressão moderada a severa	Follow-up	24	21-75	Sessões de follow-up aos 1, 3, 6 e 12 meses após a 2ª sessão	GRID-HAMD	Resultados sustentáveis ao longo dos 12 meses (Anexo 7)
(Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2021)	2021	Depressão moderada a severa	Fase 2, dupla ocultação, aleatorização, com grupo controle	59	18-80	Grupo experimental: 2 doses 25mg psilocibina, 3 semanas de intervalo, seguido de 6 semanas com placebo diário Controlo: 2 doses 1mg psilocibina, 3 semanas de intervalo, seguido de 6 semanas com escitalopram diário	QIDS-SR-16	Redução de 8 pontos no grupo com psilocibina e 6 pontos do grupo do escitalopram (Anexo 8)
(Ross <i>et al.</i> , 2016)	2016	Depressão e ansiedade associados a cancro terminal	Dupla ocultação, aleatorização	29	22-75	Grupo 1: 1ª sessão com 0,3 mg/Kg psilocibina 2ª sessão com 250 mg de niacina Grupo 2: 1ª sessão com 250 mg de niacina 2ª sessão com 0,3 mg/Kg psilocibina	Testes para avaliar níveis de ansiedade e depressão (HADS T, HADS A, HADS D, BDI, STAI S, STAI T)	Melhoria significativa e sustentável (Anexo 9)
(Agin-Liebes <i>et al.</i> , 2020)	2020	Depressão e ansiedade associados a cancro terminal	Follow-up	14	25-73	Sessões de follow-up aos 3,2 e 4,5 anos após a 2ª sessão	Testes para avaliar níveis de ansiedade e depressão	Resultados indicativos de efeitos sustentáveis

² GRID Hamilton Rating Scale for Depression

³ Quick Inventory of Depressive Symptomatology

(Carhart-Harris et al., 2016)	2016	Depressão moderada a severa	Ensaio aberto, sem controlo	12	30-64	2 sessões: 1ª sessão 10 mg psilocibina 2ª sessão: 25 mg psilocibina	QIDS-SR16	Redução significativa após a 2ª sessão (anexo 10)
(Carhart-Harris et al., 2018)	2018	Depressão moderada a severa	Ensaio aberto, sem controlo	20	30-64	2 sessões: 1ª sessão 10 mg psilocibina 2ª sessão: 25 mg psilocibina	QIDS-SR16	Redução significativa dos resultados do teste QIDS-SR16 (anexo 11)
(Griffiths et al., 2016)	2016	Depressão e ansiedade associados a cancro terminal	Dupla ocultação, aleatorização, com grupo controlo	51		Grupo 1: 1ª sessão com 10 mg psilocibina 2ª sessão com 25 mg psilocibina Grupo 2: 1ª sessão com 2,5 mg de psilocibina 2ª sessão com 10 mg psilocibina	GRIDHAM-D-17 HAM-A	Ambos os grupos apresentaram melhorias (Anexo 12)

4. Entactogénos: MDMA

Como referido anteriormente, apesar de comumente associado à classe dos psicadélicos, esta droga é classificada como um “entactogéno”, tendo apenas em comum com eles alguns dos efeitos provocados (Tabela 1) (Amoroso, 2015; Reiff *et al.*, 2020).

O MDMA foi sintetizado pela primeira vez e patenteado pela farmacêutica alemã Merck, em 1912, com o intuito de desenvolver um fármaco hemostático capaz de competir com a Hidrastinina, um fármaco anti-hemorrágico patenteado pela Bayer em 1910. Nos anos seguintes, foram realizados por cientistas da Merck os primeiros testes farmacológicos e toxicológicos, assim como testes em animais (Tabela 4), no entanto, estes estudos permaneceram nos arquivos da farmacêutica alemã e os resultados obtidos não são claros (Amoroso, 2015; Freudenmann, Öxler e Bernschneider-Reif, 2006; Reiff *et al.*, 2020).

Tabela 3 - História inicial do MDMA. Adaptado de (Freudenmann, Öxler e Bernschneider-Reif, 2006).

Ano	Acontecimento
1912	MDMA é sintetizado pela primeira vez e patenteado
1927	Realizados os primeiros testes farmacológicos com MDMA
1952	Realizados os primeiros testes toxicológicos com MDMA
1953/1954	Primeiros testes em animais
1959	MDMA volta a ser sintetizado
1960	Primeiro artigo científico a descrever a síntese de MDMA
1978	Primeiros estudos em humanos
1985-1988	Colocação do MDMA na lista de substâncias controladas

O primeiro artigo, resultado de um estudo clínico, que descreve os efeitos psicotrópicos do MDMA só apareceu anos mais tarde, em 1978 (Tabela 4), fruto do trabalho dos químicos Alexander Shulgin e David Nichols. Com a finalização deste estudo, os dois investigadores concluíram que os efeitos do MDMA são facilmente controlados e reversíveis, efeitos estes que podem consistir em euforia, bem-estar, sentimentos de autenticidade, compaixão, etc. (Amoroso, 2015; Freudenmann, Öxler e Bernschneider-Reif, 2006; Reiff *et al.*, 2020).

A sua utilização como auxiliar à psicoterapia começou com o psicólogo Leo Zeff em 1976, mas rapidamente um grande número de profissionais da área da saúde começou a aplicar esta substância em sessões de terapia, reportando resultados positivos. No entanto, o conhecimento das propriedades do MDMA pelo público em geral levou à sua utilização como

droga de abuso, com o nome Ecstasy, o que acabou por provocar uma alteração na legislação e conseqüentemente a uma pausa nos ensaios clínicos e no seu uso a nível terapêutico (Amoroso, 2015; Nutt, King e Nichols, 2013; Amoroso, 2015; Oehen *et al.*, 2013; Pentney, 2001; Reiff *et al.*, 2020).

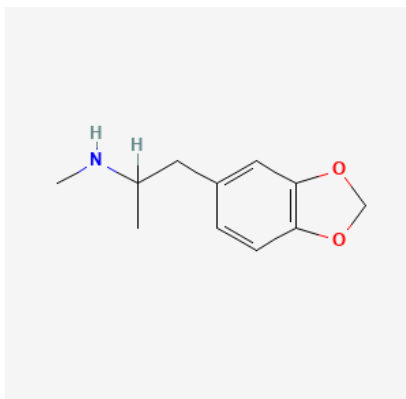


Figura 6 - Estrutura molecular do MDMA.

Quimicamente este composto é uma feniletilamina substituída (Figura 6), atuando recorrendo a vários mecanismos tais como a libertação de monoaminas como a dopamina e a noradrenalina e o agonismo seletivo dos recetores 5-HT, resultando no aumento da concentração deste neurotransmissor na fenda sináptica, no aumento da concentração de oxitocina do sangue, entre outros (Amoroso, 2015; Oehen *et al.*, 2013; Reiff *et al.*, 2020; Vollenweider e Preller, 2020).

Os efeitos desta substância permitem a conexão emocional entre as pessoas, permitindo-lhes processar as suas experiências traumáticas, provocando compaixão, empatia e consciência sobre si mesmo (NIDA, 2022; Ot'abora G *et al.*, 2018).

Ensaio Clínicos MDMA com MDMA (Tabela 4)

Ot'abora *et al.*, desenhou um ensaio clínico com o objetivo de estudar a eficácia e segurança de sessões terapêuticas com MDMA em pacientes diagnosticados com PTSD. O estudo consistiu na realização de 2 sessões de terapia, realizadas com um mês de intervalo, em que o grupo experimental tomou 100 ou 125 mg de MDMA, enquanto o grupo de controlo recebeu 40 mg de MDMA. Os pacientes receberam uma suplementação de MDMA, após 90 minutos do início da sessão, que correspondia a metade da dose tomada inicialmente, ou seja, 50mg, 62,5 mg ou 20 mg de MDMA. Passado um mês da segunda sessão, a diminuição dos valores dos parâmetros avaliados foi significativa e os resultados positivos foram novamente

verificados no follow-up após 12 meses da última sessão terapêutica (Mitchell *et al.*, 2021; Ot'alora G *et al.*, 2018).

Em 2021 foi publicado um estudo, com o mesmo objetivo que o ensaio clínico anterior. Foram realizadas 3 sessões de terapia com recurso a MDMA, comparando os resultados entre o grupo experimental e o grupo placebo. Similarmente ao ensaio anteriormente descrito, foi também administrada uma dose complementar de MDMA após o início da sessão. Os resultados obtidos apontam a rápida eficácia do MDMA no tratamento de patologias como a PTSD (Mitchell *et al.*, 2021).

Também Wolfson e colegas, desenvolveram um ensaio clínico que tinha como âmbito estudar os efeitos do MDMA como adjunto à terapia em casos de ansiedade associada a doenças terminais. Apesar dos resultados mostrarem uma aparente redução mais acentuada no grupo experimental quando comparado com o grupo placebo, estatisticamente não se revelou significativo. Os investigadores apontam como causa deste resultado estatístico a presença de um *outlier* no grupo controlo (Wolfson *et al.*, 2020).

Tabela 4 - Quadro síntese dos ensaios clínicos – MDMA.

Referência	Ano	Diagnóstico	Design do estudo	Nº de voluntários	Idade	Intervenção	Medidas de eficácia primária	Resultados principais
(O’alora G et al., 2018)	2018	PTSD	Fase 2, dupla ocultação, aleatorização, com grupo controle	28	22-66	2 sessões terapêuticas com administração de MDMA Grupo experimental: 100 ou 125 mg MDMA (+ 1/2 dose) Grupo controle: 40mg MDMA (+ 1/2 dose)	CAPS-5 ⁴	Diminuição significativa após um mês Efeitos prolongados por 12 meses
(Mitchell et al., 2021)	2021	PTSD	Fase 3, dupla ocultação, aleatorização, com grupo controle	91	+/- 41	3 sessões terapêuticas com administração de MDMA Grupo experimental: – 1ª sessão: 80mg de MDMA (+ 1/2 dose) – 2 e 3ª sessão: 120mg de MDMA (+ 1/2 dose)	CAPS-5	Diminuição significativa nos valores de PTSD (Anexo 13)
(Wolfson et al., 2020)	2020	Ansiedade e outros distúrbios psicológicos relacionados com doenças terminais	Fase 2, dupla ocultação, aleatorização, com grupo controle	18	+/- 55	2 sessões terapêuticas Grupo experimental: 125mg de MDMA (+ 1/2 dose)	STAI	Diminuição acentuada dos valores, mas não significativa entre os grupos

⁴ Clinician Administered PTSD Scale

5. **Guidelines de segurança para a realização de Ensaios Clínicos**

As *guidelines* de segurança para os ensaios clínicos relativos terapêutica alucinogénia, publicadas por Johnson *et al.*, servem de base para a maioria dos ensaios clínicos nesta área. Estas *guidelines* vieram substituir as anteriormente publicadas por Fischman and Johanson, e estabelecem o ponto de início para os ensaios clínicos: a escolha dos voluntários e das pessoas envolvidas no estudo, o ambiente onde se vão desenvolver as sessões terapêuticas, a preparação dos voluntários, a própria sessão e o acompanhamento após o tratamento (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

A. Seleção de voluntários

As pessoas a selecionar para o estudo devem ser pessoas saudáveis ou ir de encontro ao âmbito do estudo a desenvolver. Devem ser tidos em consideração os seguintes critérios de exclusão: mulheres grávidas, a amamentar ou com possibilidade de engravidar por não praticarem um método eficaz de contraceção; hipertensão, definida como uma pressão arterial superior a 140/90 mmHg; diagnóstico de esquizofrenia, distúrbio bipolar ou outros distúrbios psicóticos e histórico familiar de alguma destas patologias; poderá também ser importante excluir indivíduos com histórico de abuso de substâncias e álcool (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

Adicionalmente, o uso concomitante de antidepressores e alucinogénios pode alterar os efeitos das substâncias alucinogénias, pelo que a toma de antidepressores deve ser suspensa previamente à administração dos psicadélicos. Também a toma de suplementos é de relevância aquando da seleção de indivíduos para os ensaios clínicos, porque também estes podem alterar a ação dos alucinogénios (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

B. Seleção das pessoas envolvidas no estudo

O ambiente onde irão correr as sessões terapêuticas é de extrema importância para a obtenção de resultados positivos, não só o ambiente físico, mas também o ambiente criado pelos profissionais de saúde, designados de monitores, que estão responsáveis pelo acompanhamento dos pacientes durante a sessão (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

Os monitores devem possuir um conhecimento extenso sobre os efeitos provocados pela droga que vai ser utilizado no estudo, assim como da existência de alterações de estados de consciência. Paralelamente, a facilidade em estabelecer relações sociais é importante para

estabelecer uma relação de confiança e empatia com o paciente (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

A presença de pelo menos 2 monitores, de preferência de sexos opostos, nas sessões de terapia alucinogénia é recomendada, de modo a não deixar o paciente sem acompanhamento em nenhum momento durante a sessão (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

C. Espaço para a realização de sessões

O espaço utilizado durante as sessões devem transmitir segurança ao paciente e deixá-lo confortável de modo a evitar qualquer desconforto psicológico (Figura 7). Para a criação do espaço devem ser tidos em consideração os efeitos despoletados pelos compostos em estudo, como as alterações de perceção, e devem ser evitados quaisquer objetos que possam ser considerados perigosos, assim como telemóveis. Adicionalmente, o espaço deve ser dado a conhecer aos pacientes previamente à sessão alucinogénia (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).



Figura 7 - Exemplo de espaço utilizado nas sessões de terapia psicadélicas. Adaptado de (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

D. Preparação dos voluntários

Previamente ao início do estudo, os voluntários devem ter conhecimento de todos os possíveis efeitos que poderão experienciar após a toma da substância alucinogénia, quer durante a sessão, quer os efeitos remanescentes (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

Como já foi mencionado anteriormente, é importante o estabelecimento de uma conexão entre os monitores e o paciente, devendo para isso existirem sessões de preparação de modo a ser estabelecida uma relação de confiança entre ambas as partes (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

E. Realização da sessão terapêutica

De um modo preventivo, um médico deve estar pronto a atuar durante as sessões caso seja necessária uma intervenção em consequência da ocorrência de um efeito adverso. Com o mesmo intuito, a medicação deve estar disponível, nomeadamente, medicação anti hipertensora, uma vez que o aumento da pressão arterial é um conhecido efeito secundário (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

É recomendada na sala da sessão a presença de auscultadores que possibilitem a reprodução de música e de máscaras de dormir (figura 7), possibilitando eliminar as distrações e os estímulos, assim como a pressão social de interagir com os monitores e de modo a permitir uma maior imersão na experiência. São desencorajadas conversas longas e intensas em pelo menos 2/3 da sessão, sendo guardado o final para discutir a experiências (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

No final da sessão, o paciente deve ser entregue ao cuidado de um amigo ou familiar e, não deve conduzir. Os monitores devem estar de vigilância durante a noite para o caso de o paciente necessitar de acompanhamento adicional (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

F. Acompanhamento após o tratamento

Após o término da sessão terapêutica, deve ser feito um acompanhamento do paciente, permitindo ao paciente discutir a sua experiência e possibilitar a avaliação da presença de efeitos que poderão permanecer após a sessão, como alterações perceptuais (Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

6. Barreiras encontradas no passado

Várias razões levaram ao abandono da pesquisa inicial de psicadélicos feita nas décadas de 1950 e 1960. Uma delas foi a popularização do seu consumo num contexto recreativo, o que levou à realização da Convenção sobre as Substâncias Psicotrópicas, organizada pela ONU, que colocou estas drogas na lista I (Anexo I). A presença destas substâncias nesta lista veio restringir assim o seu estudo e utilização para fins clínicos, proibindo “qualquer utilização destas substâncias, exceto para fins científicos ou médicos muito limitados, e por pessoas devidamente autorizadas que trabalham em estabelecimentos médicos ou científicos que dependam diretamente dos Governos ou sejam expressamente autorizados por estes”. Estima-se que até à colocação destas substâncias na lista I cerca de 40 mil pessoas tinham sido

alvo de estudo (Amoroso, 2015; Castro Santos e Gama Marques, 2021; Direção-Geral dos Negócios Políticos, 1979; Hall, 2022; Holoyda, 2020; Husain *et al.*, 2023; Reiff *et al.*, 2020).

O desastre da talidomida foi outra das razões que levou interrupção da pesquisa com psicadélicos. Daí em diante, a FDA tornou a regulamentação dos ensaios clínicos mais rigorosa. Passou a ser obrigatório apresentar um dossiê com dados pré-clínicos contendo evidência da segurança e potencial terapêutico da substância em estudo, assim como um protocolo para um ensaio clínico com grupo controlo e aleatorização de modo a avaliar a segurança e eficácia no tratamento de uma patologia clínica. O entusiasmo excessivo dos primeiros investigadores nesta área também gerou desconfiança dentro da comunidade científica (Hall, 2022)

No caso particular do LSD, resultados negativos obtidos em estudos clínicos na década de 1970, assim como na sua utilização prática em psicoterapia, levou a um maior controlo na utilização do LSD na prática clínica. Também a falta de ferramentas modernas para avaliar os efeitos neurobiológicos do LSD não permitiu demonstrar o total potencial do LSD (Hall, 2022; Nutt, King e Nichols, 2013).

A avaliação dos estados de consciências foi também uma barreira para o avanço dos ensaios clínicos, considerando que ainda não existiam instrumentos que permitissem fazer a quantificação deste fenómeno. Atualmente temos disponíveis ferramentas psicométricas, como o *5-Dimensional altered states of Consciousness Questionnaire*, um questionário de 94 questões (anexo 14) (Dittrich, Lamparter e Maurer, 1970; Vollenweider e Preller, 2020).

7. Legislação

No Reino Unido, é necessária uma licença específica para poder ter presente nos hospitais estas drogas que se encontra na lista I, enquanto drogas como a heroína não necessitam da mesma burocracia. Estas licenças demoram cerca de 1 ano a ser processadas e possuem um elevado custo para o hospital, o que acaba por afastar os investigadores do estudo das ações farmacológicas destas substâncias psicoativas. Adicionalmente, a obtenção da droga em si para o estudo é mais um obstáculo no caminho da investigação uma vez que poucas empresas a produzem e estas a disponibilizam com um custo não acessível a todas as bolsas de investigação (Nutt, King e Nichols, 2013).

O avanço nesta área não se encontra uniformemente distribuído mundialmente, e o atrasado na Europa já se faz notar, facto também salientado por Hélder Mota-Filipe, atual Bastonário da Ordem dos Farmacêuticos, que destaca o atraso de Portugal na investigação científica de medicamentos inovadores (Bencharif, 2023; Teixeira, 2019).

Na Austrália, a partir do mês de julho 2023, foram implementadas medidas que permitem a prescrição da psilocibina e MDMA, por psiquiatras, para o tratamento de depressão e PTSD, respetivamente (Bencharif, 2023).

Nos Estados Unidos da América (EUA), Oregon foi o primeiro estado a autorizar o uso de psilocibina, sob a supervisão de pessoas qualificadas, para o tratamento de doenças do foro psicológico, tendo vários estados seguido exemplo posteriormente. Em 2017, a FDA considerou a utilização de MDMA em PTSD, e a utilização de psilocibina no tratamento da depressão, como “*Breakthrough Therapies*”. Adicionalmente, considerou os ensaios clínicos de fase 3 desenhados pela organização MAPS, satisfatórios para suportar uma aprovação regulamentar para uso clínico (Boehnke, Davis e McAfee, 2022; Mithoefer *et al.*, 2019; Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS), 2016; Reiff *et al.*, 2020).

8. Discussão

O tema da saúde mental tem vindo gradualmente a ganhar mais destaque no dia-a-dia da população, e doenças como a depressão afetam cada vez mais a humanidade. Com a falta de avanço das terapêuticas atuais, a utilização de substâncias psicoativas poderá ser uma opção futura (George *et al.*, 2022).

A toma da droga só por si não é considerada curativa, pelo contrário, pode ser considerada uma contraindicação, é considerada apenas como um auxiliar à terapêutica. É essencial a atuação simultânea de um psicólogo/psiquiatra – *Substance-assisted psychotherapy* (Vollenweider e Preller, 2020). A realização de exames médicos antes do início do tratamento, uma supervisão adequada do tratamento por um profissional qualificado, num ambiente controlado, não só diminui a probabilidade da ocorrência de efeitos adversos, aumentando a segurança, mas também maximiza o potencial terapêutico, ou seja, a sua eficácia (Boehnke, Davis e McAfee, 2022; Davis *et al.*, 2021; George *et al.*, 2022; Husain *et al.*, 2023; Nygart *et al.*, 2022)).

Diversos fatores podem impactar a experiência resultante do uso de uma droga psicoativa, incluindo o estado psicológico e emocional, e as expectativas do paciente – *set* – e o ambiente em que a sessão terapêutica decorre – *setting*. Estes parâmetros são especialmente relevantes na utilização da psilocibina, principalmente o “*set*”, sendo que o estado psicológico e emocional das 4 semanas anteriores ao tratamento é determinante para a obtenção de um resultado positivo. Isto era já uma prática regular das comunidades indígenas da Amazónia,

que salientavam a importância do conhecimento e experiência do “curandero”, assim como da preparação prévia do paciente (George *et al.*, 2022; Hall, 2022).

Um dos riscos associado à falha na preparação prévia do indivíduo submetido à terapia e do local onde se realizará a sessão terapêutica, ou seja, a falha em estabelecer o *set* e o *setting*, assim como a ausência de um profissional para fazer o acompanhamento no decorrer da sessão, é a ocorrência de uma “*bad trip*”. Este fenômeno pode levar a um comportamento perigoso para o próprio ou para com os outros, devido à ansiedade, pânico, paranoia e disforia sentidos pelo paciente (Butlen-Ducuing *et al.*, 2023; Fuentes *et al.*, 2020; Johnson, Richards e Griffiths, 2008).

Todos os ensaios revistos para este trabalho tinham em consideração estes princípios, existindo sempre sessões de preparação prévias à administração das substâncias psicoativas, um ambiente cuidado onde ocorriam as sessões, assim como um acompanhamento posterior às sessões de tratamento.

No entanto, não só na depressão e perturbações de ansiedade estas substâncias têm despertado interesse. Novos trabalhos de pesquisa estão a estudar o possível uso destas drogas psicoativas em doenças como o Alzheimer, dor persistente, perturbação bipolar, distúrbios alimentares, esquizofrenia, enxaquecas, autismo, sessão tabágica, abuso de drogas e alcoolismo, transtorno obsessivo-compulsivo, entre outros (Danforth *et al.*, 2018; George *et al.*, 2022; Gukasyan *et al.*, 2022; Johnson, Garcia-Romeu e Griffiths, 2017; Mahmood *et al.*, 2022; Mitchell *et al.*, 2021; Morton *et al.*, 2023; Nicholas *et al.*, 2022; Pilozzi *et al.*, 2023; Ramaekers *et al.*, 2021; Schindler *et al.*, 2021). Inclusive, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) designou como medicamento órfão a psilocibina para o tratamento do Síndrome do X-frágil (European Medicine Agency, 2021).

Limitações e ética

Apesar do consenso na comunidade científica relativamente à importância da pesquisa nesta área, continuam a existir barreiras para o seu uso como possível tratamento (Kurtz *et al.*, 2022). A permanência destas substâncias na lista I definida na Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971 constitui uma das barreiras, assim como a ausência de políticas para alterar e poder eliminar as substâncias dessa lista após ter sido confirmado o seu possível uso terapêutico, impedindo um estudo mais abrangente e um acesso mais facilitado dos cientistas a estas substâncias (Bencharif, 2023; Bytlem-Ducuing *et al.*, 2023; Nutt, King e Nichols, 2013).

Relativamente à realização de ensaios clínicos, o número de pessoas que participam nos mesmos é ainda muito reduzido, sendo necessária a inclusão de um maior número de

peças para possibilitar uma melhor avaliação da eficácia e segurança destes compostos. A dupla ocultação é também difícil de implementar corretamente devido aos efeitos característicos produzidos por estas substâncias, permitindo aos investigadores e pacientes terem a percepção a que grupo estavam alocados (experimental ou placebo). Na tentativa de corrigir este ponto, vários estudos optaram por administrar doses baixas da droga, em substituição ao placebo (Butlen-Ducuing *et al.*, 2023; Carhart-Harris *et al.*, 2021; Davis *et al.*, 2021; Hall, 2022; Kious Schwartz e Lewis, 2023; Mithoefer *et al.*, 2019).

Adicionalmente, o *follow up* é por vezes realizado pouco tempo depois do tratamento, não permitindo retirar conclusões relativamente ao efeito farmacológico destas substâncias a longo prazo (Carhart-Harris *et al.*, 2021; Cotovio *et al.*, 2021; Davis *et al.*, 2021).

Uma das questões éticas levantadas é a objetividade dos investigadores envolvidos nos ensaios clínicos, se estes foram utilizadores das drogas que estão a estudar. Por outro lado, crenças negativas relativas ao uso de drogas em conceito clínico acabam por culminar em volta de estudos imperfeitos, muitas vezes com viés de seleção e informação obtida no passado. (Amoroso, 2015; Kious *et al.*, 2023).

A nível prático, surge a preocupação sobre uma possível exploração do paciente que está sob o efeito da substância psicoativa. As drogas aqui abordadas, como descrito anteriormente, aumentam a sugestibilidade dos indivíduos deixando-os mais vulneráveis, o que é uma vantagem quando se pretende tratar uma patologia, mas que pode trazer riscos quando as intenções da pessoa que acompanha o paciente durante este período forem negativas. Posto isto, é necessário que o paciente se encontre num ambiente controlado e seguro, com profissionais de saúde qualificados, não possibilitando o abuso do paciente por parte de terceiros (Boehnke, Davis e McAfee, 2022; Hall, 2022).

Implementação na nossa cultura

Os ensaios clínicos realizados utilizaram como base os mesmos princípios praticados pelas culturas indígenas nos seus rituais com psicadélicos, dando importância ao "set" e "setting", à preparação prévia, tempo para processar a experiência e à reintegração após a mesma. Como abordado anteriormente, as sessões com a toma de uma substância psicadélica tinham uma duração de cerca de 8 horas, podendo mesmo incluir um período de acompanhamento durante a noite. Aqui é levantada a questão sobre como é que esta prática pode ser implementada na medicina ocidental. Numa sociedade tão focada no trabalho será possível dispensar de dias inteiros para uma sessão de terapia, como era feito pelos nossos

antepassados? Por outro lado, a pessoa com depressão não será capaz de realizar o seu trabalho de uma maneira ideal (Carvalho, 2017; George *et al.*, 2022).

No entanto, a implementação destas terapias, por exemplo, em Cuidados Paliativos, ajudando com a ansiedade gerada por doenças terminais, não seria afetada pela longa duração das sessões (Agin-Liebes *et al.*, 2020; George *et al.*, 2022; Ross *et al.*, 2016).

Outra questão relevante é os efeitos a nível económico, visto que a implantação deste tipo de terapias será sem dúvida dispendiosa, envolvendo uma reforma do sistema de saúde. Em contrapartida, a prevalência de transtornos mentais tem um impacto económico significativo, e um tratamento eficaz de doenças como a depressão traduz-se na redução das morbilidades a ela associadas, reduzindo a pressão nos sistemas de saúde. É também de salientar que os resultados dos ensaios clínicos apontam para resultados rápidos e sustentáveis a longo prazo após um número de administração da droga reduzidos, em alguns casos apenas com uma toma única, ao contrário do que acontece com as terapêuticas atuais que necessitam de uma toma continua com uma duração de anos (Butlen-Ducuing *et al.*, 2023; Carhart-Harris *et al.*, 2021; George *et al.*, 2022; Gukasyan *et al.*, 2022; (George *et al.*, 2022; Ross *et al.*, 2016).

Conclusão

Com o avançar dos estudos clínicos envolvendo estas substâncias, a possibilidade da sua aplicação na terapêutica está a aumentar. Contrariamente aos fármacos antidepressivos atualmente utilizados na terapêutica, os resultados obtidos nos ensaios clínicos demonstram um início rápido de ação do LSD, Psilocibina e MDMA. Adicionalmente, os seus efeitos terapêuticos são sustentáveis ao longo do tempo após um reduzido número de sessões de terapia psicadélica, sendo esta outra vantagem relativamente aos antidepressivos clássicos.

Em contrapartida, o recurso a este tipo de tratamento apresenta algumas limitações. Primeiramente, o desenho dos ensaios clínicos está longe do ideal principalmente devido ao número de pessoas submetidas a estes, que é muito reduzido, à deficiente implementação da dupla ocultação, o que gera resultados sujeitos a viés. O segundo ponto relaciona-se com questões éticas uma vez que os pacientes se encontram num estado vulnerável durante as sessões terapêuticas o que possibilita a sua exploração por parte de terceiros. Por último, a implementação destas terapêuticas num contexto real, assim como os custos monetários podem por si só constituir uma barreira à utilização da terapia psicadélica.

A continuação do trabalho de pesquisa na área da terapia psicadélica é necessária para uma possível utilização destes tratamentos num futuro próxima, de uma maneira segura e eficaz.

Referências

AGIN-LIEBES, Gabrielle I. et al. - Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 14617285. 34:2 (2020) 155–166. doi: 10.1177/0269881119897615.

ALTER - Resumo das Características do Medicamento: Sertralina

AMOROSO, Timothy - The Psychopharmacology of \pm 3,4 Methylenedioxyamphetamine and its Role in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Psychoactive Drugs*. ISSN 21599777. 47:5 (2015) 337–344. doi: 10.1080/02791072.2015.1094156.

ARAÚJO, Ana Margarida et al. - The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Archives of Toxicology*. ISSN 14320738. 89:8 (2015) 1151–1173. doi: 10.1007/s00204-015-1513-x.

BENCHARIF, Sarah-Taissir - Europe needs faster action on magic mushroom, MDMA therapies, urge MEPs – POLITICO 17 fev. 2023. [Acedido a 8 abr. 2023]. Disponível em <https://www.politico.eu/article/europe-needs-move-faster-psychedelics-meps-mental-health-disorder-mdma/>.

BERTON, Olivier; NESTLER, Eric J. - New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*. ISSN 1471003X. 7:2 (2006) 137–151. doi: 10.1038/nrn1846.

BOEHNKE, Kevin F.; DAVIS, Alan K.; MCAFEE, Jenna - Applying Lessons From Cannabis to the Psychedelic Highway. *JAMA Health Forum*. ISSN 26890186. 3:6 (2022) e221618. doi: 10.1001/jamahealthforum.2022.1618.

BUTLEN-DUCUING, Florence et al. - The therapeutic potential of psychedelics: the European regulatory perspective. *The Lancet*. ISSN 01406736. 2023). doi: 10.1016/S0140-6736(23)00264-7.

CARAMONA, Margarida et al. - Normas de Orientação Terapêutica. Ordem dos Farmacêuticos. 2011).

CARHART-HARRIS, R. L. et al. - Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*. ISSN 14322072. 235:2 (2018) 399–408. doi: 10.1007/s00213-017-4771-x.

CARHART-HARRIS, Robin et al. - Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*. ISSN 0028-4793. 384:15 (2021) 1402–1411. doi: 10.1056/nejmoa2032994.

CARHART-HARRIS, Robin L. et al. - Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*. ISSN 22150374. 3:7 (2016) 619–627. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7.

CARVALHO, Álvaro - Depressão e outras Perturbações Mentais Comuns Disponível em <http://www.who.int/topics/depression>>.

CASTRO SANTOS, Henrique; GAMA MARQUES, João - What is the clinical evidence on psilocybin for the treatment of psychiatric disorders? A systematic review. *Porto Biomedical Journal*. 6:1 (2021). doi: 10.1097/j.pbj.000000000000128.

COTOVIO, Gonçalo et al. - Treating Major Depression Disorder with Psychedelics: A Potential Therapeutic Application for Psilocybin? *Revista Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental*. ISSN 2184-5522. 7:3 (2021) 120–122. doi: 10.51338/rppsm.2021.v7.i3.241.

DANFORTH, Alicia L. et al. - Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology*. ISSN 14322072. 235:11 (2018) 3137–3148. doi: 10.1007/s00213-018-5010-9.

DAVIS, Alan K. et al. - Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. ISSN 2168622X. 78:5 (2021) 481–489. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285.

DIREÇÃO-GERAL DOS NEGÓCIOS POLÍTICOS - Decreto no 10/79 de 30 Janeiro. *Diário da República*. Série I:25 (1979) 123–146.

DITTRICH, A.; LAMPARTER, D.; MAURER, M. - 5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale (5D-ASC)

DUMAN, Ronald S. - Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections Disponível em www.dialogues-cns.org>.

DURISKO, Zachary; MULSANT, Benoit H.; ANDREWS, Paul W. - An adaptationist perspective on the etiology of depression. *Journal of Affective Disorders*. ISSN 15732517. 172:2015) 315–323. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.032.

ELI LILLY - Resumo das Características do Medicamento: Cymbalta

ELK, Michiel Van; YADEN, David Bryce - Pharmacological, neural, and psychological mechanisms underlying psychedelics: A critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. . ISSN 18737528. 140:2022). doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104793.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY - EU/3/21/2513 | Orphan designation for the treatment of fragile X syndrome 2021. [Acedido a 28 jan. 2023]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2513>>.

FISCHMAN, M. W.; JOHANSON, C. E. - Ethical and practical issues involved in behavioral pharmacology research that administers drugs of abuse to human volunteers. *Behavioural Pharmacology*. 9:1998) 479–498.

FREUDENMANN, Roland W.; ÖXLER, Florian; BERNSCHNEIDER-REIF, Sabine - The origin of MDMA (ecstasy) revisited: The true story reconstructed from the original documents

FUENTES, Juan José et al. - Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials. *Frontiers in Psychiatry*. ISSN 16640640. 10:2020). doi: 10.3389/fpsyt.2019.00943.

GASSER, Peter et al. - Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *Journal of Nervous and Mental Disease*. ISSN 1539736X. 202:7 (2014) 513–520. doi: 10.1097/NMD.000000000000113.

GASSER, Peter; KIRCHNER, Katharina; PASSIE, Torsten - LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 14617285. 29:1 (2015) 57–68. doi: 10.1177/0269881114555249.

GEORGE, Daniel R. et al. - Ancient Roots of Today's Emerging Renaissance in Psychedelic Medicine. *Culture, Medicine and Psychiatry*. ISSN 1573076X. 46:4 (2022) 890–903. doi: 10.1007/s11013-021-09749-y.

GRIFFITHS, Roland R. et al. - Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 14617285. 30:12 (2016) 1181–1197. doi: 10.1177/0269881116675513.

GUKASYAN, Natalie et al. - Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 14617285. 36:2 (2022) 151–158. doi: 10.1177/02698811211073759.

GUKASYAN, Natalie et al. - Psychedelic-Assisted Therapy for People with Eating Disorders. *Current Psychiatry Reports*. ISSN 15351645. 24:12 (2022) 767–775. doi: 10.1007/s11920-022-01394-5.

H. LUNDBECK A/S - Resumo das características do medicamento: Cipralex

HAKAMI ZANJANI, Ali Asghar et al. - The molecular basis of the antidepressant action of the magic mushroom extract, psilocin. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*. ISSN 18781454. 1871:4 (2023). doi: 10.1016/j.bbapap.2023.140914.

HALL, Wayne - Why was early therapeutic research on psychedelic drugs abandoned? *Psychological Medicine*. ISSN 14698978. 52:1 (2022) 26–31. doi: 10.1017/S0033291721004207.

HOFMANN, Albert; OTT, Jonathan - LSD - my problem child. [S.l.]: McGraw-Hill, 1980. ISBN 0070293252.

HOLYDA, Brian - The psychedelic renaissance and its forensic implications. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*. ISSN 10936793. 48:1 (2020) 87–97. doi: 10.29158/JAAPL.003917-20.

HUSAIN, Muhammad Ishrat et al. - Serotonergic psychedelics for depression: What do we know about neurobiological mechanisms of action? *Frontiers in Psychiatry*. ISSN 16640640. 13:2023). doi: 10.3389/fpsyt.2022.1076459.

HUTTEN, Nadia R. P. W. et al. - Low Doses of LSD Acutely Increase BDNF Blood Plasma Levels in Healthy Volunteers. *ACS Pharmacology and Translational Science*. ISSN 25759108. 4:2 (2021) 461–466. doi: 10.1021/acspsci.0c00099.

JOHNSON, M. W.; RICHARDS, W. A.; GRIFFITHS, R. R. - Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 02698811. 22:6 (2008) 603–620. doi: 10.1177/0269881108093587.

JOHNSON, Matthew W.; GARCIA-ROMEU, Albert; GRIFFITHS, Roland R. - Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. ISSN 10979891. 43:1 (2017) 55–60. doi: 10.3109/00952990.2016.1170135.

KIOUS, Brent; SCHWARTZ, Zach; LEWIS, Benjamin - Should we be leery of being Leary? Concerns about psychedelic use by psychedelic researchers. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 14617285. 37:1 (2023) 45–48. doi: 10.1177/02698811221133461.

KURTZ, Joshua S. et al. - The Use of Psychedelics in the Treatment of Medical Conditions: An Analysis of Currently Registered Psychedelics Studies in the American Drug Trial Registry. *Cureus*. 2022). doi: 10.7759/cureus.29167.

LIBÂNIO OSÓRIO MARTA, Rui Filipe - Metabolism of lysergic acid diethylamide (LSD): an update. *Drug Metabolism Reviews*. ISSN 10979883. 51:3 (2019) 378–387. doi: 10.1080/03602532.2019.1638931.

LOWE, Henry et al. - Psychedelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Mood and Anxiety Disorders. *Molecules*. ISSN 14203049. 27:8 (2022). doi: 10.3390/molecules27082520.

LY, Calvin et al. - Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*. ISSN 22111247. 23:11 (2018) 3170–3182. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.022.

MAHMOOD, Danish et al. - New Paradigms of Old Psychedelics in Schizophrenia. *Pharmaceuticals*. ISSN 14248247. 15:5 (2022). doi: 10.3390/ph15050640.

MALHI, G. S. et al. - Clinical practice recommendations for depression

MERTENS, Lea J. et al. - Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 14617285. 34:2 (2020) 167–180. doi: 10.1177/0269881119895520.

MITCHELL, Jennifer M. et al. - MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*. ISSN 1546170X. 27:6 (2021) 1025–1033. doi: 10.1038/s41591-021-01336-3.

MITHOEFER, Michael C. et al. - MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology*. ISSN 14322072. 236:9 (2019) 2735–2745. doi: 10.1007/s00213-019-05249-5.

MORTON, Emma et al. - Risks and benefits of psilocybin use in people with bipolar disorder: An international web-based survey on experiences of ‘magic mushroom’ consumption. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 14617285. 37:1 (2023) 49–60. doi: 10.1177/02698811221131997.

MULTIDISCIPLINARY ASSOCIATION FOR PSYCHEDELIC STUDIES (MAPS) - FDA Agrees to Phase 3 Trials of MDMA-Assisted Therapy for PTSD - Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies - MAPS 2016. [Acedido a 5 jul. 2023]. Disponível em

<https://maps.org/2016/11/29/fda-agrees-to-phase-3-trials-of-mdma-assisted-psychotherapy-for-ptsd/>>.

MUSKIN, Philip - What are Anxiety Disorders? [Em linha], atual. jun. 2023. [Acedido a 12 ago. 2023]. Disponível em <https://www.psychiatry.org/patients-families/anxiety-disorders/what-are-anxiety-disorders>>.

NICHOLAS, Christopher R. et al. - The effects of MDMA-assisted therapy on alcohol and substance use in a phase 3 trial for treatment of severe PTSD. *Drug and Alcohol Dependence*. ISSN 18790046. 233:2022). doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109356.

NIDA - What is MDMA? [Em linha], atual. 19 dez. 2022. [Acedido a 1 ago. 2023]. Disponível em <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/mdma-ecstasy-abuse/what-mdma>>.

NUTT, David J.; KING, Leslie A.; NICHOLS, David E. - Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature Reviews Neuroscience*. 14:2013) 577–585. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn3530>.

NYGART, Victoria Amalie et al. - Antidepressant effects of a psychedelic experience in a large prospective naturalistic sample. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 14617285. 36:8 (2022) 932–942. doi: 10.1177/02698811221101061.

OEHEN, Peter et al. - A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 02698811. 27:1 (2013) 40–52. doi: 10.1177/0269881112464827.

OT'ALORA G, Marcela et al. - 3,4-Methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 14617285. 32:12 (2018) 1295–1307. doi: 10.1177/0269881118806297.

PENTNEY, Alana R. - An exploration of the history and controversies surrounding mdma and mda. *Journal of Psychoactive Drugs*. ISSN 21599777. 33:3 (2001) 213–221. doi: 10.1080/02791072.2001.10400568.

PFIZER - Resumo das características do medicamento: Xanax

PILOZZI, Alexander et al. - A Brief Review on the Potential of Psychedelics for Treating Alzheimer's Disease and Related Depression. *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 14220067. 24:15 (2023). doi: 10.3390/ijms241512513.

Psilocibina (Cogumelos) - [Acedido a 31 jul. 2023]. Disponível em <https://www.safejourney.pt/substancias/psilocibina-cogumelos/>>.

RAMAEKERS, Johannes G. et al. - A low dose of lysergic acid diethylamide decreases pain perception in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 14617285. 35:4 (2021) 398–405. doi: 10.1177/0269881120940937.

REIFF, Collin M. et al. - Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*. ISSN 15357228. 177:5 (2020) 391–410. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19010035.

ROSS, Stephen et al. - 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*. ISSN 14617285. 30:12 (2016) 1165–1180. doi: 10.1177/0269881116675512.

SCHINDLER, Emmanuelle A. D. et al. - Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*. 18:2021) 534–543. doi: 10.1007/s13311-020-00962-y/Published.

SOLMI, Marco et al. - A century of research on psychedelics: A scientometric analysis on trends and knowledge maps of hallucinogens, entactogens, entheogens and dissociative drugs. *European Neuropsychopharmacology*. ISSN 18737862. 64:2022) 44–60. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.09.004.

TAYLOR-DESIR, Monica - What is Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)? [Em linha], atual. nov. 2022. [Acedido a 28 jul. 2023]. Disponível em <https://www.psychiatry.org/patients-families/ptsd/what-is-ptsd>>.

TEIXEIRA, Pedro - Portugal está “estagnado” na investigação clínica com medicamentos experimentais 2019. [Acedido a 4 fev. 2023]. Disponível em https://www.ulisboa.pt/sites/ulisboa.pt/files/public/portugal_esta_estagnado_na_investigacao_clinica_com_medicamentos_0.pdf>.

Types of anxiety disorders [Acedido a 12 ago. 2023]. Disponível em <https://mentalhealth-uk.org/help-and-information/conditions/anxiety-disorders/types/>>.

VOLLENWEIDER, Franz X.; PRELLER, Katrin H. - Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. ISSN 14710048. 21:11 (2020) 611–624. doi: 10.1038/s41583-020-0367-2.

WOLFSON, Philip E. et al. - MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. Scientific Reports. ISSN 20452322. 10:1 (2020). doi: 10.1038/s41598-020-75706-1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Depressive disorder (depression) 31 mar. 2023. [Acedido a 27 ago. 2023]. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>.

ZEISS, Rene; GAHR, Maximilian; GRAF, Heiko - Rediscovering psilocybin as an antidepressive treatment strategy. Pharmaceuticals. ISSN 14248247. 14:10 (2021). doi: 10.3390/ph14100985.

Anexos

Anexo I. Lista de Substâncias classe I, resultantes da Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971 – assinado e publicado por Portugal em 1979. (Direção-Geral dos Negócios Políticos, 1979).

Lista das substâncias *
Substâncias da lista I

DCI	Outras denominações comuns	Nomenclatura química
1.	DET	<i>N,N</i> -dietiltriptamina.
2.	DMHP	3-(1,2-dimetil-heptil)-1-hidroxil-7,8,9,10-tetra-hidro-6,6,9-trimetil-6 <i>H</i> -dibenzo [<i>b,d</i>] pirano.
3.	DMT	<i>N,N</i> -dimetiltriptamina.
4. (+)-Lisergida	LSD, LSD-25	(2)- <i>N,N</i> -diethylisergamida (diethylamida do ácido <i>d</i> lisérgico).
5.	Mescalina	3,4,5-trimetoxifenetilamina.
6.	Para-hexilo	3-hexil-1-hidroxi-7,8,9,10-tetra-hidro-6,6,9-trimetil-6 <i>H</i> -dibenzo [<i>b,d</i>] pirano.
7.	Psilocina, psilocina	3-(2-dimetilaminoetil)-4-hidroxiindol.
8. <i>Psilocibina</i>	—	Fosfato di-hidrogenado de 3-(2-dimetil-aminoetil)-indol-4-ilo.
9.	STP, DOM	2-amino-1-2,5-dimtoxi-4-metil) fenilpropano.
10.	Tetra-hidrocanabinóis, os seguintes isómeros: $\Delta^6\alpha(10\alpha)$, $\Delta^6\alpha(7)$, Δ^7 , Δ^8 , Δ^9 , Δ^{10} , $\Delta^9(11)$, e as suas variantes tereoquímicas.	—

Os sais das substâncias indicadas nesta lista, sempre que a existência de tais sais seja possível.

Anexo 2. Tabela resumo dos efeitos secundários associados às principais classes de antidepressivos utilizados (Malhi et al., 2009).

Side effects associated with the principle antidepressant classes							
	SSRIs	TCAs	SNRIs	NARI	NaSSA	MAOI [†]	RIMA
GI distress	+++	0/+	+++	0/+	0/+	+ /+++	+
Sexual disturbance	+++	++	+++	0/+	0	+ /+++	0
Weight gain	0/+	++	0	0	+++	+	0
Dermatitis, rash	0/+	+	0	0/+	0	0	0
CNS effects (eg sedation, fatigue)	+ /++	++ /+++	+	+	+++	+ /+++	+
Anticholinergic effects (eg dry mouth, tremor)	+	++ /+++	+	+	++	++	+
ECG changes (eg tachycardia)	0	++	0	0/+	0	+	0
Orthostatic Hypotension	+	++ imipramine +++	0	+	+	++	+
Hypertension	0	0	++	+	0	++	0

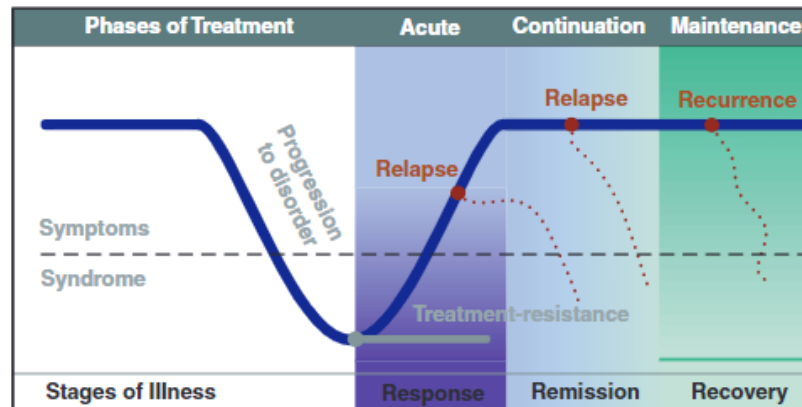
Classes of Antidepressant Agents: generic name (trade name - not all trade names listed)

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) citalopram (Cipramil) escitalopram (Lexapro) fluoxetine (Prozac, Lovan) fluvoxamine (Luvox) paroxetine (Aropax) sertraline (Zoloft)	Tricyclics and tetracyclics (TCAs) amitriptyline (Tryptanol) clomipramine (Anafranil) dothiepin (Prothiaden) doxepin (Deptran, Sinequan) imipramine (Tofranil) mianserin (Tolvon, Lumin) nortriptyline (Allegron) trimipramine (Surmontil)	Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRIs) venlafaxine (Efexor-XR) duloxetine (Cymbalta) desvenlafaxine (Pristic)	Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs) phenelzine (Nardil) tranylcypromina (Parnate)
		Noradrenaline Reuptake Inhibitors (NARI) reboxetine (Edronax)	Reversible Inhibitor MAO_A (RIMA) moclobemide (Aurorix)
		Noradrenaline and Specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA) mirtazapine (Avanza)	

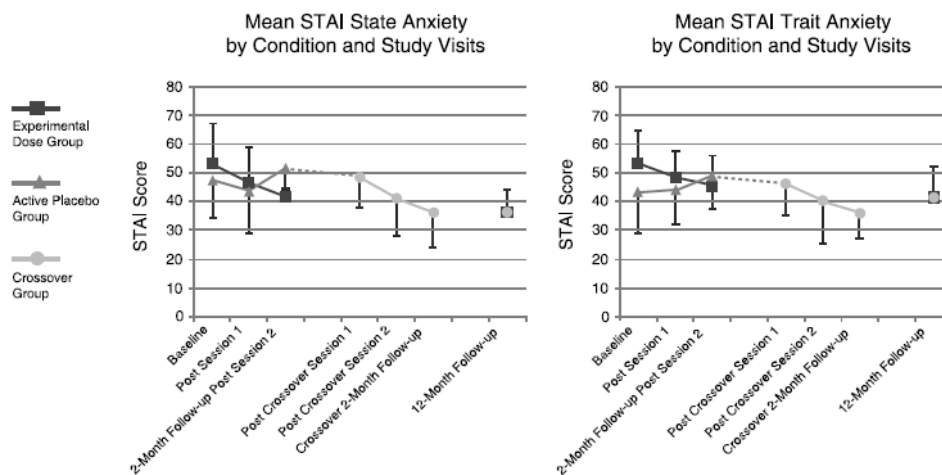
Anexo 3. Níveis de BDNF após a toma de doses baixas de LSD (Hutten *et al.*, 2021).



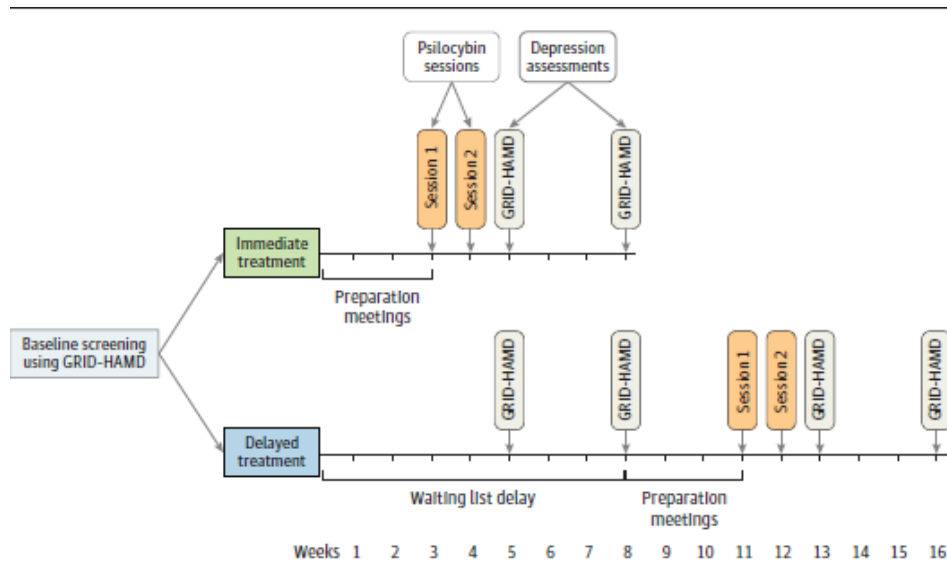
Anexo 4. Representação esquemática de todo o percurso da depressão. (Malhi *et al.*, 2009).



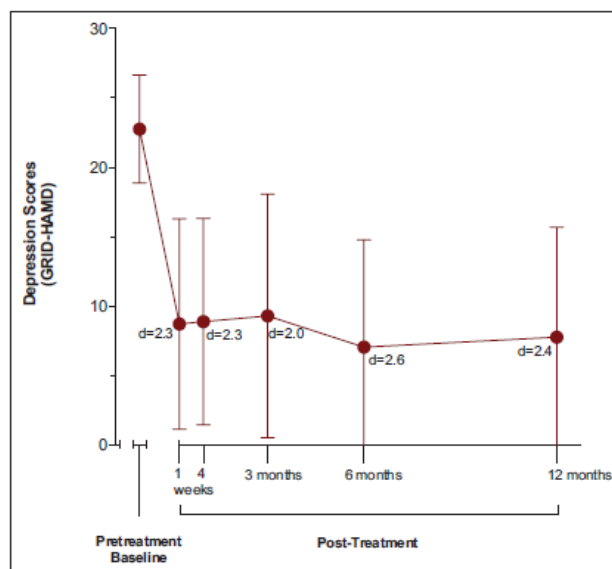
Anexo 5. Resultados do ensaio clínico “Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases” (Gasser *et al.*, 2014).



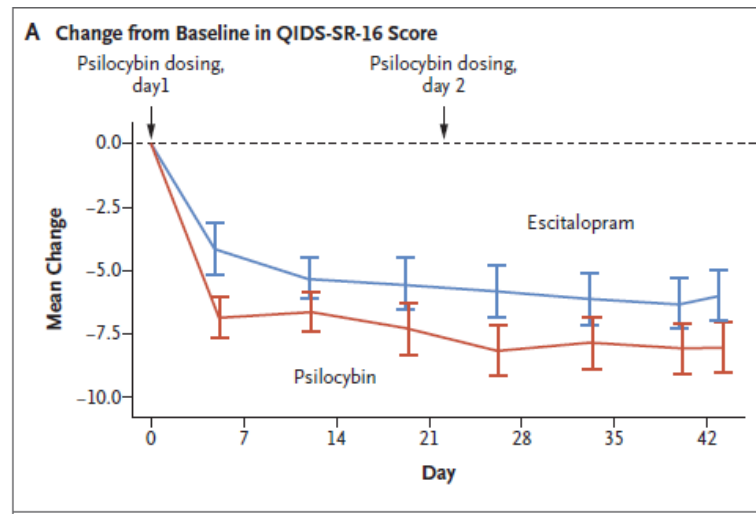
Anexo 6. Esquema do procedimento do ensaio clínico “Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial” (Davis *et al.*, 2021).



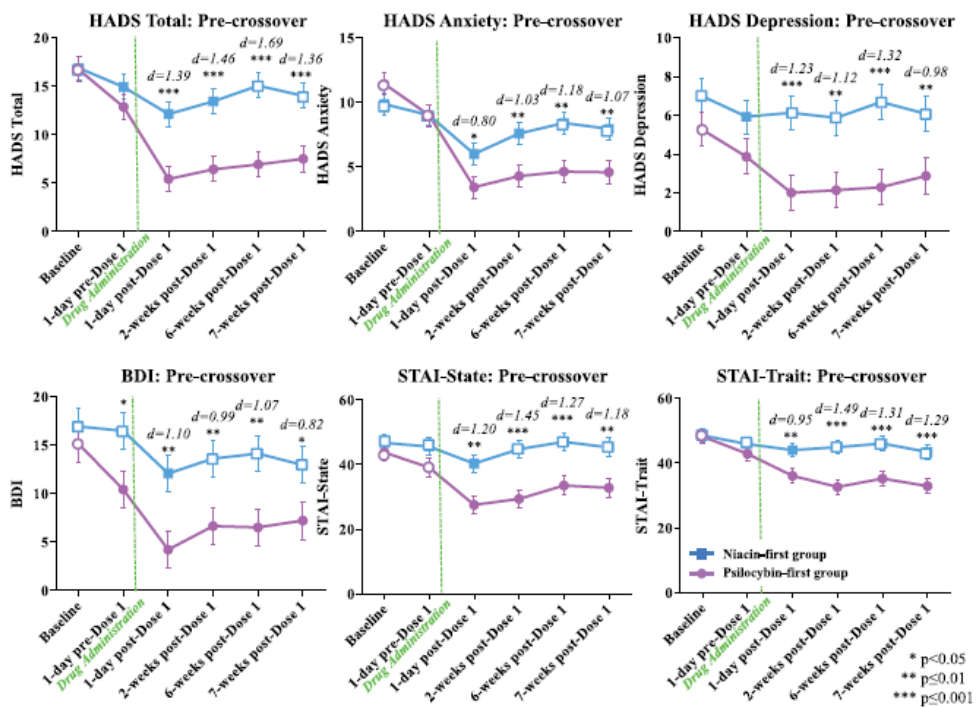
Anexo 7. Resultados do ensaio clínico “Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up”(Gukasyan *et al.*, 2022).



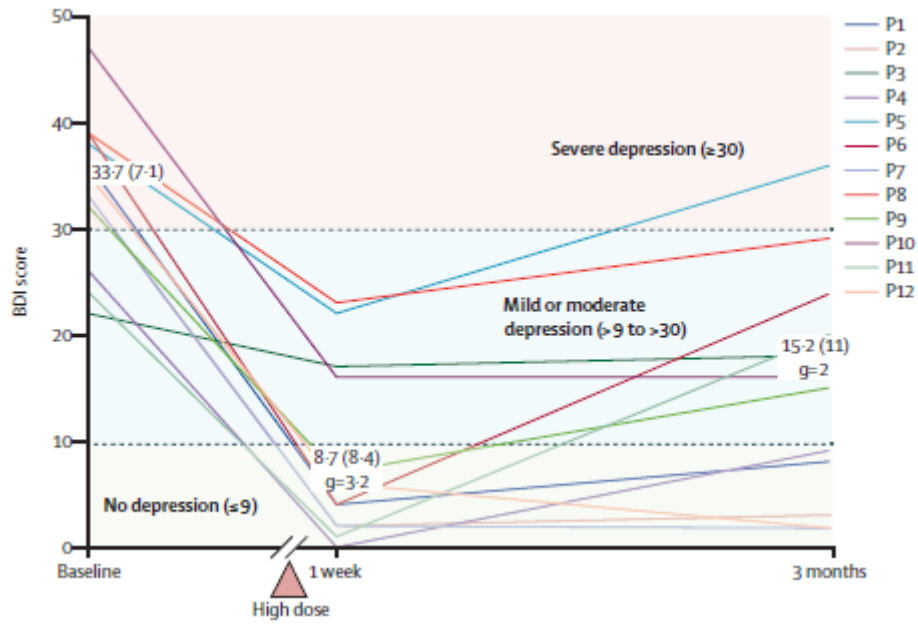
Anexo 8. Resultados do ensaio clínico “Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression” (Carhart-Harris et al., 2021).



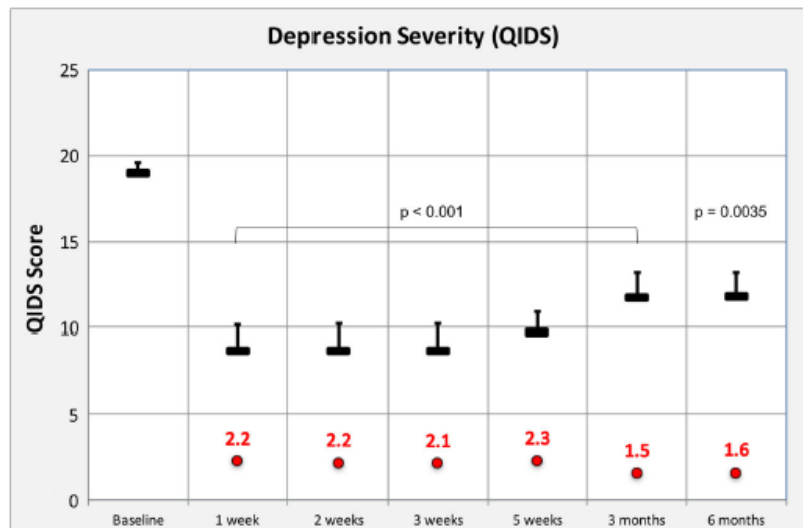
Anexo 9. Resultados do ensaio clínico “Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial” (Ross et al., 2016).



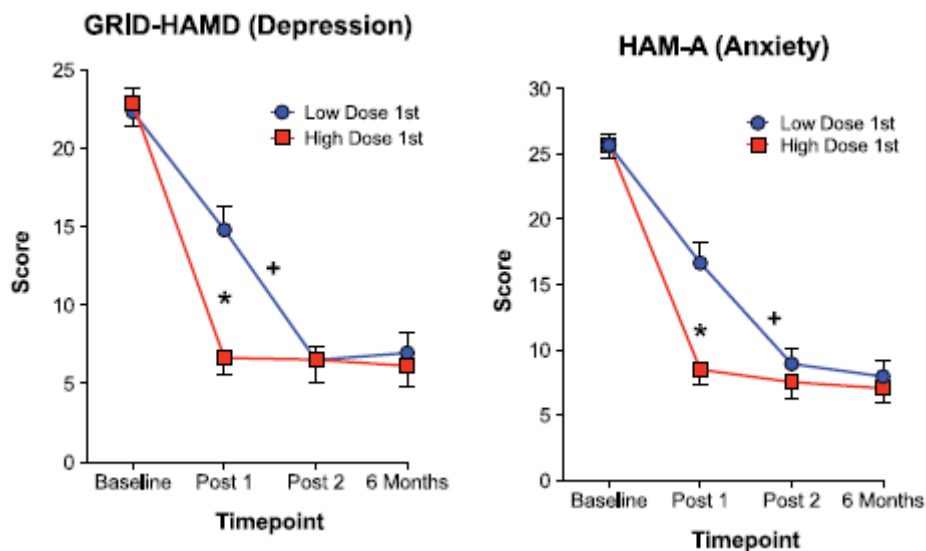
Anexo 10. Resultados do ensaio clínico “Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study” (Carhart-Harris et al., 2016).



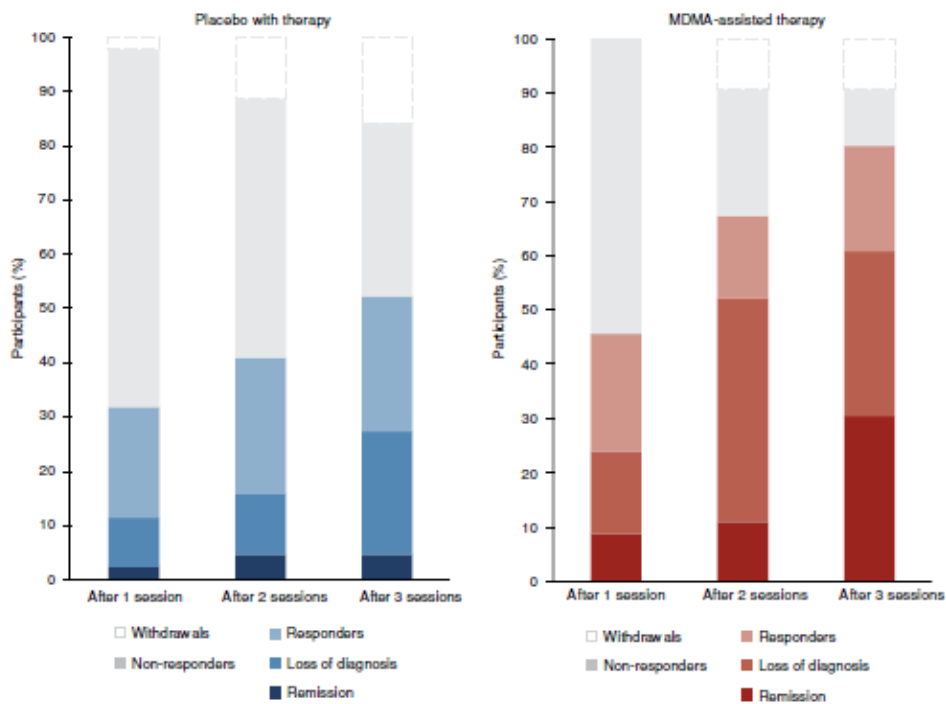
Anexo 11. Resultados do ensaio clínico “Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up” (Carhart-Harris et al., 2018).



Anexo 12. Resultados do ensaio clínico “Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial” (Griffiths *et al.*, 2016).



Anexo 13. Resultados do ensaio clínico “MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study” (Mitchell *et al.*, 2021).



Anexo 14. Modelo do questionário “5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale (5D-ASC)” (Dittrich, Lamparter e Maurer, 1970).

**5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale
(5D-ASC)**

A. Dittrich, D. Lamparter, M. Maurer

Translation from the original German by Felix Hasler and Rael Cahn

Instructions

On the following pages you will find a number of statements and below each statement a line with the endpoints “**No**, not more than usually” and “**Yes**, much more than usually.” The line represents something like a thermometer that will be used to assess alterations from your normal waking consciousness.

Please rate to what extent the statements apply to your particular experience – compared to normal waking consciousness – by making a vertical mark on the line below the statements.

Please note that your normal waking consciousness corresponds to a mark at the very left end of the scale, i.e.: “No, not more than usually.”

Example:

I felt elated.

No, not more than usually |—————| **Yes**, much more than usually

Please use all intermediate gradations to most accurately describe your experience.