



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Cláudia Berenguel Silva

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Cogumelos Alucinogénicos: Potencialidades Terapêuticas da Psilocibina na Depressão” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Diana Carvalho e do Professor Doutor António Paranhos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022



# UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Cláudia Berenguel Silva

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Cogumelos Alucinogénicos:

..... Potencialidades Terapêuticas da Psilocibina na Depressão” referentes à

..... Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação dUDfU"8 ]UbU7 Ufj U\c

..... e Xc DfcZggcf'8ci hcf'5bhCE]c'DUfUb\cgapresentados à Faculdade de

..... Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação

..... XY'dfcj Ujd•V]MgjXY'A YghfUXc' ÷hY[fUXc'Ya '7]. .bV]Ug: Ufa UWi. h]Mgj'

Julho de 2022

Eu, Ana Cláudia Berenguel Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016237645, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Cogumelos Alucinogénicos: Potencialidades Terapêuticas da Psilocibina na Depressão” 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, 15 de julho de 2022.

Ana Cláudia Berenguel Silva

(Ana Cláudia Berenguel Silva)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, aos meus maiores exemplos de força e dedicação, obrigada por me apoiarem incondicionalmente. Em vocês terei sempre a minha casa, o meu porto de abrigo.

À minha Irmã, minha eterna companheira, por todo o carinho e amor que me dás. Juntas somos melhores.

Ao André, por me compreenderes melhor que ninguém e tornares os meus dias mais bonitos.

Às Caramelas, por todos os sorrisos e todas as lágrimas, obrigada por crescerem comigo.

A todos os meus amigos e familiares, que de mais perto ou mais longe me acompanharam ao longo deste percurso.

À Dra. Diana Carvalho e a toda a equipa da Farmácia da Praia que tão calorosamente me acolheram, por todos os ensinamentos e pelo exemplo profissional que foram para mim.

Ao Professor Doutor António Paranhos, pelo acompanhamento na redação desta monografia e pela disponibilidade que mostrou para me ajudar.

E por fim, a Coimbra, por acolheres a menina que a ti chegou e a tornares na mulher que hoje sou.

## Índice

### **PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

Lista de Siglas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Farmácia da praia .....	9
3. Análise SWOT.....	10
3.1. Pontos Fortes.....	10
3.1.1. Programa de estágio.....	10
3.1.2. Receção por parte da equipa técnica .....	11
3.1.3. Serviços farmacêuticos.....	11
3.1.4. Diversidade de produtos de dermocosmética e puericultura .....	12
3.2. Pontos Fracos.....	12
3.2.1. Preparação de manipulados .....	12
3.2.2. Insegurança em determinadas áreas do aconselhamento .....	13
3.3. Oportunidades.....	13
3.3.1. Localização da Farmácia .....	13
3.3.2. Sifarma 2020®.....	14
3.4. Ameaças .....	14
3.4.1. Medicamentos esgotados.....	14
3.4.3. Desinformação sobre suplementos alimentares e produtos naturais por parte da população.....	15
4. Casos Clínicos .....	15
5. Considerações Finais .....	18
6. Referências Bibliográficas .....	19

### **PARTE II - MONOGRAFIA “COGUMELOS ALUCINOGÉNICOS: POTENCIALIDADES TERAPÊUTICAS DA PSILOCIBINA NA DEPRESSÃO**

Resumo.....	21
Abstract.....	22
Lista de Siglas .....	23
1. Introdução .....	24
2. Depressão .....	25

2.1. Sintomatologia e fisiopatologia.....	25
2.2. Abordagem terapêutica.....	26
3. Substâncias psicadélicas.....	27
3.1. Contexto histórico.....	28
3.2. Cogumelos alucinogénicos e psilocibina.....	29
4. Psilocibina no tratamento da depressão.....	31
4.1. Eficácia terapêutica da psilocibina na depressão em doentes com cancro potencialmente letal.....	32
4.2. Eficácia terapêutica da psilocibina em doentes com depressão resistente ao tratamento.....	34
4.3. Eficácia terapêutica da psilocibina em doentes com PDM moderada a severa.....	35
4.4. Perfil de Segurança.....	37
5. Conclusões e Perspetivas Futuras.....	39
6. Referências Bibliográficas.....	41

# **PARTE I**

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

FARMÁCIA DA PRAIA

## **Lista de Siglas**

**ANF** - Associação Nacional das Farmácias

**EC** - Estágio Curricular

**FP** - Farmácia da Praia

**IMC** - Índice de Massa Corporal

**MICF** - Mestrado Integrado Em Ciências Farmacêuticas

**SWOT** - *Strengths, Weakness, Opportunities and Threats*

## I. Introdução

No seguimento do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o estágio em farmácia comunitária surge no sentido de dar a conhecer e qualificar os estudantes para um dos principais ramos da área farmacêutica, providenciando o treino necessário para que, como futuros farmacêuticos, sejamos capazes de aliar todo o conteúdo adquirido ao longo dos cinco anos de curso com o entendimento prático da profissão.

Sendo o farmacêutico o especialista do medicamento e a farmácia comunitária o elo de ligação entre os utentes e o medicamento, a formação aprofundada e rigorosa dos profissionais é importantíssima para uma correta adesão à terapêutica por parte da sociedade.

O Estágio Curricular (EC) é, muitas vezes, o primeiro contacto dos estudantes com a profissão, representando um papel muito significativo na evolução e formação dos mesmos para o seu futuro profissional.

Neste sentido, serve o presente relatório para autenticar a minha experiência e capacidades adquiridas ao longo do EC que realizei na Farmácia da Praia (FP), durante o período de tempo de fevereiro a junho de 2022, sob a orientação da Dra. Diana Carvalho.

Este relatório será apresentado sob a forma de análise SWOT, englobando os pontos Fortes (*Strenghts*) e os pontos Fracos (*Weaknesses*) internos, as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*) externas verificadas ao longo do meu percurso.

## 2. Farmácia da praia

A FP encontra-se localizada numa área privilegiada, em frente à praia, no centro da cidade da Póvoa de Varzim e, como tal, inserida numa zona de grande afluência tanto da população residente como da sazonal, sejam turistas ou população com segunda habitação na cidade.

O horário laboral é das 9h às 13h e das 14:30h às 20h, de segunda a sábado. Para além deste horário semanal, a farmácia da Praia, em harmonia com as restantes farmácias da cidade, rotativamente, cumpre serviço permanente. Adicionalmente, nos meses de julho e agosto a farmácia da Praia funciona em horário alargado das 9h às 24h de segunda a domingo, garantindo assim um serviço excepcional adaptado à sazonalidade que se sente nessa época na Póvoa de Varzim.

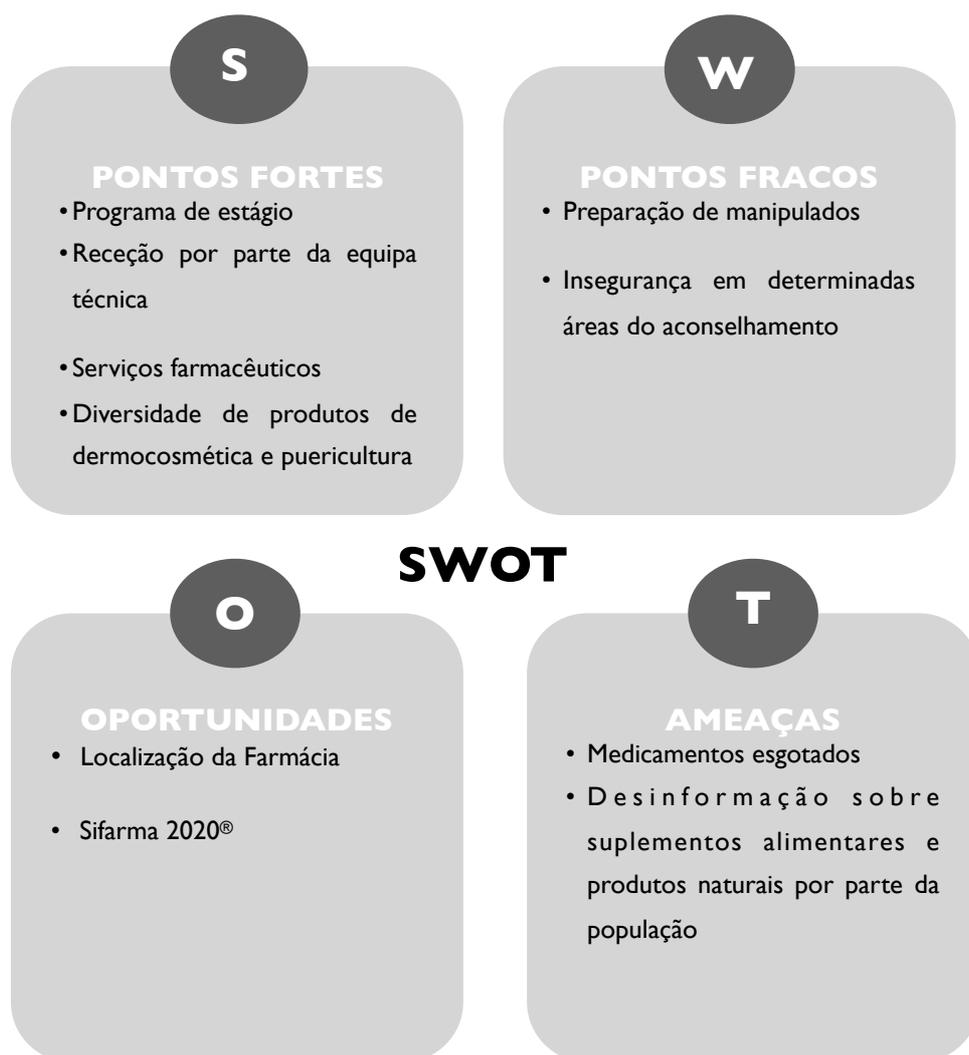
A equipa técnica é constituída pela diretora técnica e proprietária Dra. Ildete Cardoso, três farmacêuticas adjuntas, Dra. Diana Carvalho, Dra. Sónia Marques e Dra. Paula Rodrigues, dois técnicos de farmácia, Dra. Rosália Figueiro e Dr. André Rei e pelo Eng. Nuno Rei que é o responsável pela gestão da farmácia.

A FP está inserida na rede das Farmácias portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), aderindo assim ao cartão saúde.

O espaço interior respeita o Artigo 29º do regime jurídico das farmácias (1), sendo distribuído por dois andares. No andar de baixo encontra-se a zona de atendimento ao público com três balcões de atendimento e uma zona de *back-office*. Já o andar superior é constituído por dois escritórios, um destinado à parte administrativa e outro que se destina à administração de vacinas não incluídas no plano de vacinação, à administração de injetáveis, a consultas de nutrição e a formações externas, e dois espaços distintos de armazenamento de *stock*.

Na zona de *back-office* encontra-se uma área destinada à receção e conferência de encomendas com ligação direta ao exterior, de modo a facilitar a entrega das mesmas. Neste espaço encontram-se também as gavetas de arrumação dos medicamentos, armários de arrumação de produtos de ortopedia e assistência técnica, um armário destinado ao armazenamento de reservas, uma zona de apoio à equipa técnica e instalações sanitárias.

### 3. Análise SWOT



**Fig. I** - Representação esquemática da análise SWOT referente ao estágio curricular realizado na Farmácia Da Praia

#### 3.1. Pontos Fortes

##### 3.1.1. Programa de estágio

Visto que o meu primeiro contacto com o trabalho realizado em farmácia comunitária foi neste estágio, a forma gradual como me foi proposto constituiu, para mim, um fator muito importante.

Comecei por desempenhar funções de *back-office*, etapa em que realizei, principalmente, a receção de encomendas e a arrumação e reposição dos produtos. Esta fase permitiu familiarizar-me tanto com o *software* como com o espaço em si, a logística, os locais de armazenamento, as embalagens e os próprios nomes comerciais dos fármacos.

Posteriormente, fui acompanhando atendimentos ao balcão, de modo a perceber o desenvolvimento e procedimento correto do atendimento ao utente.

Quando me senti confiante comecei a realizar alguns atendimentos, acompanhada de um colega farmacêutico mais experiente, de modo a ter auxílio sempre que necessário. Nesta etapa desenvolvi diversas competências que me permitiram começar a realizar o atendimento de uma forma mais autónoma e a prestar um serviço mais completo ao utente.

Esta abordagem gradual de tarefas e competências permitiu-me o desempenho das funções de uma forma mais confiante e facilitou a minha evolução ao longo do percurso.

### **3.1.2. Receção por parte da equipa técnica**

Apesar de numa primeira instância, começar o EC como estagiária única da farmácia me ter parecido um pouco assustador, mais tarde revelou-se um fator muito positivo no meu percurso, por ter sentido, desde o primeiro dia, disponibilidade por parte de toda a equipa para me acompanhar, ajudar e esclarecer qualquer dúvida que fosse surgindo.

A FP é constituída por uma equipa técnica extremamente profissional e dinâmica. O espírito de trabalho conjunto é louvável, notando-se sempre a entreatajuda e um ambiente acolhedor e familiar. Senti, pela primeira vez, a importância do ambiente de trabalho na dinâmica e qualidade profissional e considero, por isso, este um dos pontos fortes do meu estágio.

### **3.1.3. Serviços farmacêuticos**

A FP disponibiliza aos utentes diversos serviços farmacêuticos de valor acrescido, contribuindo para a promoção da saúde e bem-estar da população (2), tais como a medição de parâmetros bioquímicos como a glicémia, o colesterol total, a saturação de oxigénio sanguíneo, a medição da pressão arterial, o índice de massa corporal (IMC), a administração de vacinas e injetáveis e consultas de nutrição elaboradas em parceria com a EasySlim®, entre outros serviços mais pontuais.

Além dos diversos serviços farmacêuticos realizados, é de salientar o dinamismo apresentado por toda a equipa, não só a nível da oferta ao utente, como também em iniciativas de campanhas promocionais e distribuição de brindes relacionados com dias festivos como o dia da Mãe, dia do Pai, Dia da Mulher ou dia dos namorados. Para além disso,

a nível interno é notável a evolução constante do espaço tanto a nível da organização do *back-office* como da disposição dos produtos na farmácia.

#### **3.1.4. Diversidade de produtos de dermocosmética e puericultura**

A constante procura por parte do utente por produtos de dermocosmética e puericultura tornam-nas áreas bastante importantes em termos de crescimento farmacêutico. Sendo a grande maioria dos produtos pertencentes a este ramo de venda não exclusiva em farmácia, representam, na minha perspetiva, uma oportunidade interessante para a valorização acrescida do papel do farmacêutico.

O elevado interesse por aconselhamento nestas áreas e a formação vasta que ganhamos não só enquanto estudantes de ciências farmacêuticas, mas também mais tarde em contexto profissional nas diversas formações existentes por parte das empresas, torna o investimento na diversidade de produtos de dermocosmética e puericultura uma mais-valia para as farmácias comunitárias.

A FP destaca-se por ter, não só uma ampla variedade de produtos de dermocosmética e puericultura, como também uma equipa muito orientada para o acompanhamento e aconselhamento nestas mesmas áreas.

### **3.2. Pontos Fracos**

#### **3.2.1 Preparação de manipulados**

A preparação de medicamentos manipulados não faz parte dos serviços disponíveis na FP e, como tal, não tive a oportunidade de contactar com essa vertente.

Quando requisitados pelo utente, estes medicamentos eram encomendados a outra farmácia do concelho de maior dimensão e com um laboratório devidamente equipado e capacitado para a preparação dos manipulados.

Apesar de ao longo do EC ter observado relativamente pouca requisição destes produtos, sinto que teria sido uma mais-valia para a minha aprendizagem ter realizado este serviço.

Do que pude observar, acredito que os preços mais elevados e a diminuição da prescrição destes medicamentos sejam os motivos principais para esta diminuição da sua requisição nas farmácias comunitárias. Não obstante, uma terapia personalizada em determinados casos

clínicos é muito importante, daí acreditar no acréscimo de valor que os mesmos trazem à prática farmacêutica.

### **3.2.2. Insegurança em determinadas áreas do aconselhamento**

As inúmeras áreas abrangentes do conhecimento farmacêutico, a variedade enorme de produtos existentes e a heterogeneidade dos casos clínicos que passam pela farmácia tornam o aconselhamento farmacêutico um dos pontos mais desafiantes em farmácia comunitária, o que se revelou uma das minhas maiores dificuldades durante os primeiros meses do estágio.

Não obstante, à medida que fui ganhando experiência e me familiarizei com os produtos existentes, ganhei confiança e bases para prestar, autonomamente, o aconselhamento farmacêutico nas diversas áreas. Ainda assim, penso que o processo de aconselhamento teria sido mais simples e natural para mim se, durante o MICE, o plano de unidades curriculares correspondentes a áreas como dermocosmética e veterinária incluíssem aulas mais práticas de aconselhamento, onde fosse possível aplicar os conhecimentos teóricos que nos transmitem. Além disso, senti que tinha muito poucas bases nas áreas da ortopedia e puericultura e que seria importante que fossem mais abordadas no MICE.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Localização da Farmácia**

A FP encontra-se situada em frente à praia no centro da Póvoa de Varzim, inserida numa área residencial e na proximidade de diversos espaços comerciais e do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim - Vila do conde. Esta localização abrange uma diversidade muito grande de utentes de diferentes faixas etárias, residentes e turistas.

A elevada heterogeneidade de clientes permitiu-me ao longo do EC, desenvolver capacidades de comunicação e aconselhamento diferenciado, adequando o meu atendimento e discurso consoante o público-alvo. Para além disso, a grande afluência à farmácia, por parte dos utentes, em determinadas alturas, deu-me a conhecer verdadeiramente a pressão sentida no atendimento, que encarei como uma oportunidade para ganhar autonomia e agilidade profissional.

### **3.3.2. Sifarma 2020®**

O *software* informático disponível na FP é o Sifarma, gerido pela *Glint Farma*. Este, permite realizar a gestão e organização da farmácia e o atendimento ao utente e é considerado a principal plataforma utilizada pelas farmácias portuguesas (3).

Durante o estágio tive a oportunidade de aprender a operar com o programa sifarma, tanto o sifarma 2000® como o mais recente sifarma 2020®.

A nível do atendimento, a versão mais recente já se encontrava implementada e bastante familiarizada por toda a equipa. No entanto, a nível do *back-office*, na receção e criação das encomendas pude acompanhar o desenvolvimento da sua implementação e consegui ter uma ideia mais real da diferença entre as duas versões do programa. Considero uma grande vantagem a utilização do Sifarma 2020®, tanto em termos práticos, otimizando o tempo e facilitando os procedimentos operacionais como também a nível da diminuição de erros de processo assim como erros no *stock* e nas reservas.

Visto que a maioria das farmácias ainda não começou a utilizar o sifarma 2020® a nível do *back-office*, a possibilidade aprender e fomentar o meu conhecimento nesta nova versão do sistema informático, que num futuro próximo será adotado pelos restantes estabelecimentos, foi uma grande vantagem para mim.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Medicamentos esgotados**

Durante o meu EC deparei-me com a problemática dos medicamentos indisponíveis em farmácia por se encontrarem esgotados nos fornecedores. Apesar de ter uma ideia prévia desta situação, só durante este período é que me apercebi da sua dimensão.

Verifiquei que uma grande parte dos medicamentos esgotados se tratam de medicamentos inovadores, sem qualquer tipo de alternativa terapêutica, o que implica que muitos doentes não consigam prosseguir ou começar a terapêutica prescrita.

Durante todo o meu estágio observei uma luta constante por parte da equipa no sentido de resolver este problema, sendo que o caso do Ozempic® foi o que causou mais impacto, estando esgotado durante todo o meu EC.

### **3.4.3. Desinformação sobre suplementos alimentares e produtos naturais por parte da população**

No decorrer do EC presenciei múltiplas situações de desinformação acerca de diversos compostos fitoterapêuticos, cujo consumo é julgado como isento de reações adversas e benéfico, independentemente do perfil do doente, quadro medicamentoso ou patologias associadas. Notei que a maioria dos casos correspondiam a doentes polimedicados que procuravam produtos que viam na televisão ou internet. Em todas as situações tentei explicar os perigos associados à toma irresponsável e desinformada de suplementos alimentares e compostos naturais e das inúmeras consequências negativas que poderiam ter em associação com as suas patologias e interações prejudiciais com a terapêutica habitual.

Um dos aspetos mais preocupantes deste tipo de produtos é o facto de não serem de venda exclusiva em farmácia e serem publicitados nos meios de comunicação. A falta de preocupação em relação a fatores de risco associados à sua toma e a falta de conhecimento do quadro clínico do doente representam um fator de risco à saúde pública, no que diz respeito à compra e venda dos suplementos alimentares e produtos naturais medicinais sem qualquer tipo de aconselhamento profissional.

## **4. Casos Clínicos**

### **Caso I**

No seguimento da ameaça referida anteriormente, apresento um dos vários casos clínicos referentes à problemática.

Utente de 45 anos, cliente habitual da farmácia, solicita um suplemento alimentar que compra habitualmente numa ervaária. Menciona que é um suplemento à base de enzimas e que o tem utilizado com o objetivo de realizar melhor a digestão.

Após consulta da ficha de cliente e do histórico de compras na farmácia, observei múltiplos fármacos utilizados no tratamento de problemas digestivos, e por conseguinte, questionei a utente sobre a existência de patologias gástricas, ao que me respondeu que tinha uma úlcera no estômago e gastrite.

Alertei para a presença de compostos como a bromelaína (extrato enzimático obtido através do ananás), presente em grande parte dos suplementos alimentares à base de enzimas proteolíticas, e da sua contra-indicação no caso de úlcera gastroduodenal e gastrite e recomendei a procura de aconselhamento médico antes de continuar a toma deste tipo de

suplementos. Além disso, sensibilizei para os cuidados que deveria ter na compra de produtos de ervanárias. Este tipo de produtos, além de não serem obrigatoriamente controlados, são vistos, muitas vezes, como totalmente inofensivos quando na verdade podem ser constituídos por substâncias prejudiciais para certas patologias clínicas devendo, por isso, existir um aconselhamento médico ou farmacêutico antes da sua introdução.

## **Caso 2**

Utente com cerca de 40 anos solicita a dispensa de toda a medicação prescrita para a sua mãe, nomeadamente Olsar plus® e Zolnor®. Questionei sobre a medicação que a mãe tomava normalmente, ao que afirmou que não tinha a certeza dos nomes. Alertei para o facto de existirem dois medicamentos semelhantes, com um dos princípios ativos em comum, que não deveriam, por norma, fazer parte do mesmo plano de medicação. Após uma chamada com a mãe, que apresentava problemas de visão e mobilidade, não conseguimos tirar qualquer conclusão. Propus que se deslocasse à farmácia, no dia seguinte, com as caixas todas da medicação, utilizada habitualmente pela mãe, para perceber se ocorreu um erro pontual na prescrição ou se a senhora estaria, realmente, a tomar os dois medicamentos em simultâneo.

Quando o filho voltou à farmácia, com a medicação habitual da mãe, percebi que a senhora estava a tomar os dois medicamentos em simultâneo, havendo uma sobredosagem de Olmesartan, já sentida pela utente, que mostrava sintomas de hipotensão. Recomendiei que entrassem em contacto com o médico, que mais tarde, após uma revisão da medicação, optou por um só medicamento.

## **Caso 3**

Utente com cerca de 30 anos desloca-se à farmácia para comprar Dulcolax®. Após a consulta da ficha de cliente e algumas perguntas, percebi que levava recorrentemente o medicamento. Propus a utilização de um laxante osmótico como um macrogol ou lactulose, que funcionam favorecendo a retenção de água intestinal, amolecendo as fezes e aumentando o seu volume, não causam habituação intestinal, estando indicados para toma diária. Sugeri, adicionalmente, a utilização de probióticos intestinais para regularização da flora intestinal e que apenas fizesse a toma do Dulcolax® em SOS.

#### **Caso 4**

Utente com cerca de 50 anos dirige-se à farmácia solicitando aconselhamento. Menciona que tem sentido muitas dores no corpo, alguma tosse e uma sensação estranha no peito e garganta, que comparou a um arranhar. Afirma, também, que tem bronquite asmática mas que está controlada, fazendo como medicação diária o Symbicort®.

De forma autónoma estava a tomar o Ben-u-ron® 1g, de 8 em 8 horas, intercalado com Griponal® e Fluimocil® e tinha começado naquele dia a fazer também o Zyrtec®, por desconfiar que se pudesse tratar de uma alergia.

Alertei para a associação incorreta da medicação, visto que estava a fazer uma sobredosagem de Paracetamol e a toma de duas substâncias anti-histamínicas, em simultâneo. Questionei sobre a presença de expetoração ao que respondeu que era quase inexistente.

Aconselhei a paragem na toma do Fluimucil® e do Griponal®, e continuação do Ben-u-ron® e do Zyrtec®. Aconselhei, também, que fosse visto por um médico por me parecer que estaria a desenvolver uma reação alérgica que se poderia complicar caso não começasse uma terapêutica mais direcionada.

#### **Caso 5**

Utente de 50 anos dirige-se à farmácia com o objetivo de realizar a medição da pressão arterial.

Antes de efetuar a medição, fiz algumas perguntas sobre o seu estado de saúde e a razão pela qual tinha sentido a necessidade de o fazer naquele dia e se era uma prática habitual. Respondeu-me que tinha decidido parar a toma da medicação, há cerca de duas semanas, devido aos efeitos adversos sentidos e, desde então, estava a controlar autonomamente os valores. Acrescentou, também, que tinha notado os pés bastante inchados e seria esse o fator principal que a levou à farmácia naquele dia.

Após a medição, observei que o valor da pressão sistólica estava a 153mmHg e da pressão diastólica a 101mmHg. Sendo estes valores indicativos de uma descompensação da tensão arterial, aconselhei a utente a consultar o médico, para que retomasse a terapêutica, indicando na consulta os efeitos adversos sentidos e questionasse sobre a possibilidade de uma nova alternativa medicamentosa.

## **5. Considerações Finais**

Ao longo destes cinco meses de estágio tive a oportunidade de compreender, verdadeiramente, a profissão farmacêutica nas farmácias comunitárias e o enorme impacto que causa na sociedade. Esta última etapa da minha formação mostrou-se uma experiência muito enriquecedora, não só em termos profissionais, mas também a nível pessoal.

A responsabilidade que advém da prática farmacêutica foi-me apresentada na primeira pessoa e, apesar de ao longo do MICF ter adquirido um amplo leque de conhecimentos práticos e teóricos que auxiliaram o meu crescimento e integração profissional, o contacto direto com o utente e a vivência no ambiente farmacêutico tornaram o meu estágio um desafio bastante complexo, que com a minha evolução gradual e o passar do período de habituação, mostrou-se cada vez mais gratificante.

Tenho a realçar todo o apoio que recebi na Farmácia da Praia, a forma calorosa como me receberam, a compreensão que mostraram quando errei e o exemplo profissional que foram para mim.

Termino este estágio com a sensação de dever cumprido, preparada para os desafios que tenho pela frente e com vontade de continuar a crescer como profissional farmacêutica.

## **6. Referências Bibliográficas**

- (1) DECRETO-LEI n.º 307/2007. D.R. Série I. (2007).
- (2) PORTARIA n.º 97/2018. D.R. Série I 69/2018. (2018).
- (3) GLINT: Sifarma. [acedido a 23-04-2022]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>

## **PARTE II**

### **MONOGRAFIA**

**“COGUMELOS ALUCINOGENICOS: POTENCIALIDADES TERAPÊUTICAS  
DA PSILOCIBINA NA DEPRESSÃO”**

## **Resumo**

A depressão é uma patologia complexa, com elevada incidência mundial e está associada a uma alta taxa de incapacidade e diminuição de qualidade de vida.

Os antidepressivos existentes no mercado farmacêutico parecem não demonstrar uma eficácia clínica satisfatória, apresentando um número elevado de efeitos adversos e a necessidade da realização da terapêutica cronicamente. Além disso, e apesar da enorme variedade de fármacos antidepressivos, existe um elevado número de doentes que não apresentam resposta a nenhum tratamento.

A busca incessante por novas substâncias eficazes no tratamento da depressão resultou no reforço significativo dos estudos clínicos de várias substâncias atípicas, tal como alguns psicadélicos, nomeadamente a psilocibina.

A psilocibina é o composto ativo presente nos cogumelos alucinogénicos e vários estudos clínicos que abordam a terapêutica como parte de uma psicoterapia assistida, reportam o seu efeito antidepressivo duradouro resultante de tomas pontuais e com efeitos adversos suaves.

**Palavras-chave:** Psilocibina; Cogumelos alucinogénicos; Psicadélicos; Potencial terapêutico; Depressão.

## **Abstract**

Depression is a complex pathology with high incidence worldwide and is associated with high rates of incapacity and decrease in the quality of life.

The existent antidepressants in the pharmaceutical market seem not to demonstrate satisfactory clinical efficacy, showing a lot of adverse effects and the need for chronic treatment. Moreover, and despite the large variety of anti-depressive medication, there are a lot of patients showing no response to any treatment.

The ongoing search for new effective substances to treat depression, resulted in the significative reinforcement of the clinical trials for different kind of atypical substances, such as psilocybin.

Psilocybin is the active compound present on hallucinogenic mushrooms and many clinical trials that approach the therapy as part of an assisted psychotherapy, report the lasting antidepressant effect associated with pontual doses of psilocybin, plus manifesting soft adverse effects.

**Keywords:** Psilocybin; Hallucinogenic mushrooms; Psychedelics; Therapeutic potential; Depression.

## **Lista de Siglas**

**5-HT<sub>2A</sub>** - Recetores 2A da Serotonina

**ATC** - Antidepressivos Tricíclicos

**DSM** - Manual de Diagnostico e Estatística

**DMT** - N, N-Dimetiltriptamina

**FDA** - Food and Drug Administration

**GRID-HAMD-17** - Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton-GRID item 17

**HAM-D** - Escala de Hamilton para avaliação da Depressão

**IMAO** - Inibidores da Monoamina Oxidase

**LD50** - Dose Letal média

**LSD** - Dietilamida do Ácido Lisérgico

**MDMA** - 3,4-metilenodioximetanfetamina

**NMDA** - Antagonistas do N-metil-D-aspartato

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**PDM** - Perturbação Depressiva Major

**PTSD** - Transtorno de Stress Pós-Traumático

**QIDS-SR-16** - Item 16 do Inventario Rápido de Sintomatologia Depressiva auto reportado

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**SNRI** - Inibidores da Recaptação de Serotonina-Noradrenalina

**SSRI** - Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

## I. Introdução

Segundo os últimos dados publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), no fim do ano 2021, a depressão afetaria 3,8% da população mundial, o equivalente a cerca de 280 milhões de pessoas (1).

Além da elevada incidência, a patologia da depressão aumenta consideravelmente as taxas de incapacidade e mortalidade dos doentes, verificando-se que em pessoas com depressão *major* existe entre 40 a 60% de aumento da probabilidade de morte prematura, quando comparadas com o resto da população (2, 3).

Esta patologia assume assim grande importância mundialmente, sendo notável o investimento científico em redor da mesma. A grande diversidade de opções farmacológicas seria presumivelmente traduzida numa diminuição da prevalência da doença, no entanto esta tem-se mantido constante ao longo dos anos (3).

A falta de recursos, os diagnósticos incorretos e os estigmas associados às perturbações psíquicas podem ser alguns dos fatores associados a esta manutenção da prevalência da depressão (1). Contudo a heterogeneidade clínica nas manifestações da doença e a eficácia dos próprios tratamentos farmacológicos parecem ser as causas primárias (4).

A procura de terapias alternativas e complementares, no sentido de aumentar os resultados positivos do tratamento da depressão, levou à recente investigação de componentes psicadélicos como nova abordagem terapêutica (5).

A psilocibina, substância presente nos cogumelos alucinogénicos, tem demonstrado, em associação com psicoterapia, resultados muito promissores como opção terapêutica de várias patologias psiquiátricas. A depressão assume principal relevância no contexto desta monografia, mas o seu potencial terapêutico tem sido igualmente estudado no tratamento da ansiedade associada ao fim de vida, do transtorno obsessivo compulsivo refratário, da doença bipolar, do alcoolismo e do tabagismo (6).

Esta monografia tem como objetivo a abordagem das potencialidades da psilocibina no tratamento da depressão, fazendo uma revisão bibliográfica de alguns ensaios clínicos realizados até à data.

## 2. Depressão

### 2.1. Sintomatologia e fisiopatologia

A perturbação depressiva *major* (PDM) é caracterizada por uma sintomatologia que inclui a persistência de pensamentos e emoções negativas que influenciam significativamente o comportamento, disposição e motivação dos doentes (7). Em casos mais severos pode conduzir à formação de sentimentos de desespero e pensamentos suicidas, sendo considerada um dos principais fatores de risco na ocorrência de tentativas de suicídio (1).

O diagnóstico da depressão pode ser feito após um único episódio depressivo que dure, pelo menos, duas semanas. No caso dos episódios que não se resolvem e duram longos períodos de tempo, a depressão considera-se crónica. Se os sintomas estão presentes na maior parte dos dias por, pelo menos, dois anos, sem períodos de remissão de no mínimo 2 meses, então considera-se a depressão resistente (4).

Apesar da sintomatologia associada ser muitas vezes descrita de uma forma simplista, segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística (DSM), existem centenas de combinações sintomáticas que podem ser feitas de forma a diagnosticar alguém com PDM. A sua heterogeneidade, tanto sintomática como fisiopatológica e etiológica, tornam extremamente desafiadora a padronização do seu tratamento (7).

Contudo, algumas demonstrações sintomáticas da patologia auxiliam a sua escolha terapêutica. Por exemplos, nos casos de PDM com exacerbação do estado melancólico, o uso de antidepressivos triciclos (ATC), como a amitriptilina, demonstram melhor eficácia (8). Também em indivíduos com depressão psicótica (com ocorrência de episódios psicóticos associados), a eletroconvulsoterapia demonstra os melhores resultados (4). Ainda assim, a demonstração destas características não é comum notando-se, na grande maioria dos casos clínicos, uma sintomatologia mais marcada por transtornos de ansiedade, descritos como *anxious distress*, que são menos suscetíveis a terapêutica (4).

A compreensão dos mecanismos e modelos patológicos envolvidos na depressão tem-se mostrado bastante desafiadora.

A hipótese das monomanias, que surgiu inicialmente, considerava, como principal causa da patologia, défices neuroquímicos relacionados com o funcionamento inadequado dos sistemas de neurotransmissores, principalmente da noradrenalina, dopamina e serotonina (9).

A ação eficaz, no alívio dos sintomas da depressão, dos antidepressivos inibidores da monomania oxidase (IMAO) apoiavam este modelo, por exercerem a sua ação através do

aumento sináptico de serotonina e noradrenalina. Estudos que demonstraram que uma diminuição dietética de triptofano (neuro precursor da serotonina), aliada a um histórico familiar de doenças mentais seria suficiente para induzir a depressão, apoiavam também a hipótese de que um déficit de serotonina representava um fator central na etiologia da doença (9).

No entanto, esta teoria apresenta algumas limitações importantes: nem todos os fármacos que induzem uma modulação sináptica das monomanias têm ação antidepressiva; o déficit de triptofano não conduz, por si só, ao aparecimento de sintomas de depressão em indivíduos saudáveis sem histórico familiar; antidepressivos cujo alvo sejam as monomanias, após a sua toma, induzem a um aumento rápido da sinalização de serotonina e noradrenalina mas só produzem efeito após um período significativo de tempo (9).

Adicionalmente, a depressão é considerada uma patologia muito heterogênea e, como tal, não pode ser associada a uma substância química única, o que implica que diferentes pacientes apresentem diferentes mecanismos fisiopatológicos da doença (9).

As concentrações sinápticas de neurotransmissores são consideradas, hoje em dia, um dos vários fatores fisiopatológicos e neuroquímicos na origem das manifestações sintomáticas presentes em doentes com PDM.

Têm sido amplamente estudados modelos alternativos que expliquem os outros fatores conectados à patologia. A exploração das redes de interação neuronais, responsáveis pelo processamento da informação, e as suas alterações em pacientes deprimidos são um dos principais focos da comunidade científica (9).

Através de métodos de neuroimagem e do estudo neurofisiológico em modelos animais, começaram a ser identificados substratos fisiológicos e mecanismos neurológicos que podem explicar alguns sintomas presentes em doentes com PDM (9).

## **2.2. Abordagem terapêutica**

O foco primário da terapêutica da PDM é a remissão dos sintomas e a sua manutenção.

A utilização de fármacos antidepressivos e a terapia psicológica são as mais utilizadas na PDM. Normalmente, nos casos mais ligeiros, a psicoterapia é suficiente e, em casos moderadamente severos, também se mostra eficaz como primeira linha de tratamento (4). Contudo, e apesar da falta de evidência científica que aponte para o seu benefício em casos menos severos, a terapia farmacológica é a mais utilizada em qualquer grau de gravidade da

patologia. Ainda que a psicoterapia se mostre bastante eficaz e sem qualquer efeito adverso associado, ainda é recorrente a ideia de que a mesma não resulta (10,11). Também, em termos económicos e sociais, os preços elevados das consultas de psicologia e o estigma social que as acompanha resultam na elevada prescrição de antidepressivos (11). Já nos casos de PDM severa, a primeira linha de tratamento deve ser farmacológica e a terapia eletroconvulsiva pode ser uma opção para pacientes que não respondam bem ao tratamento com antidepressivos (4).

Existe uma vasta gama de antidepressivos utilizados na terapia farmacológica da depressão. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI) são os mais prescritos e são, normalmente, utilizados em primeira linha de tratamento (10) por serem considerados os mais seguros e implicarem menos reações adversas do que outras famílias de fármacos antidepressivos, como os IMAO, os ATC ou os inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina (SNRI) (8).

Apesar da grande variedade de opções terapêuticas farmacológicas, os tratamentos atuais possuem ainda muitas limitações, apresentando taxas de resposta e remissão dos sintomas baixas (8), efeitos secundários indesejados e início de ação lento (10), o que se traduz numa adesão terapêutica pouco satisfatória por parte dos doentes. Além disso, as taxas de recaída após a descontinuação do tratamento são altas, sendo que para obter efeito terapêutico prolongado a medicação tem que ser feita de forma crónica (12).

De um ponto de vista da eficácia, cerca de 30% dos doentes apresentam resistência a todos os tratamentos convencionais (13) e menos de 50% dos doentes atingem remissão dos sintomas na primeira tentativa de tratamento (4).

### **3. Substâncias psicadélicas**

O termo psicadélico é derivado da junção das duas palavras gregas *psique* (ψυχή, alma) e *delein* (δηλοῦν, manifestação), e pressupõe uma substância com propriedades capazes de produzir alterações da consciência (14).

Existe uma vasta categoria de substâncias com mecanismos variados que são consideradas substâncias psicadélicas. Estas substâncias podem ser de origem sintética ou encontradas naturalmente em plantas, fungos e animais.

Consoante as suas estruturas químicas e perfis farmacológicos, é possível destacar 4 classes principais: os psicadélicos clássicos, que atuam como agonistas dos recetores 2A da

serotonina (5-HT<sub>2A</sub>) e entre os quais se incluem a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a psilocibina, a ayahuasca e a N,N-Dimetiltriptamina (DMT); os empatógenos ou entactógenos, que atuam através da inibição da recaptação ou estimulação da libertação da serotonina e dopamina, como é o caso da 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA); os agentes anestésicos dissociativos, antagonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA), onde se integra a Ketamina, por exemplo; e os alucinogénicos atípicos que afetam múltiplos sistemas neurotransmissores como o hidrocloreto da ibogaina e a *Salvia divinorum* (15).

### 3.1. Contexto histórico

Os compostos psicadélicos têm sido usados ao longo da história da humanidade com fins celebratórios, religiosos e curativos, assumindo particular relevo neste contexto o uso dos cogumelos alucinogénicos, LSD, cannabis e substâncias típicas de abuso como o álcool, tabaco e opioides (16).

A principal revelação que abriu portas para o início do interesse clínico por substâncias com propriedades psicadélicas foi a descoberta do LSD. O seu carácter alucinogénico foi testemunhado no início dos anos 40 pelo farmacêutico Albert Hofmann, a partir de um fungo parasita, o *Claviceps purpurea*. Mais tarde, a substância foi estudada na Europa, altura em que foi descoberto o seu potencial promissor na terapêutica de múltiplas doenças como esquizofrenia, depressão, ansiedade, transtorno de stress pós-traumático (PTSD), alcoolismo etc. (17).

Seguiram-se, até ao início dos anos 70, várias investigações nas áreas clínicas de psiquiatria, neurologia e farmacologia de substâncias alucinogénicas (15, 18, 19). Contudo, os estudos realizados nessa altura possuíam muitas limitações, tais como a ausência de grupos controlo, inconsistências nos procedimentos terapêuticos e falhas na validação dos dados e resultados (15).

Os anos 70 foram marcados pelo aparecimento de movimentos contracultura, o aumento incessante dos padrões de abuso de substâncias psicadélicas e um contínuo aumento da desinformação, politização e medo irracional implementado por grande parte da sociedade. Em 1967, a utilização para fins médico-científicos de psicadélicos, como o LSD, a Mescalina e a Psilocibina passou a ser ilegal, o que resultou num decréscimo muito significativo no número de investigações clínicas realizadas nessa área (17).

Os estudos clínicos relativos a drogas psicadélicas recomeçaram no fim dos anos 90 e início dos anos 2000 (17).

Bastantes estudos até a data sugerem um balanço muito positivo para a psicoterapia assistida com substâncias alucinogénicas, que pode representar uma forma de tratamento inovador para vários tipos de patologias psicológicas, como a depressão, ansiedade, PTSD, dependência aditiva etc. (20-23).

A recente aprovação por parte da *Food and Drug Administration* (FDA) da esketamina sob a forma do *spray* nasal representa um passo muito promissor para avanço do reconhecimento do potencial clínico de substâncias psicadélicas. Trata-se do enantiómero S da ketamina que provou eficácia no tratamento de adultos com depressão resistente e no tratamento sintomático agudo da PDM com comportamento ou pensamentos suicidas, em conjugação com um antidepressivo oral (24).

### **3.2. Cogumelos alucinogénicos e psilocibina**

O consumo de cogumelos alucinogénicos foi reportado bibliograficamente, pela primeira vez, no México, no fim dos anos 50. Hoje, são conhecidas mais de 150 espécies diferentes existentes na natureza (25).

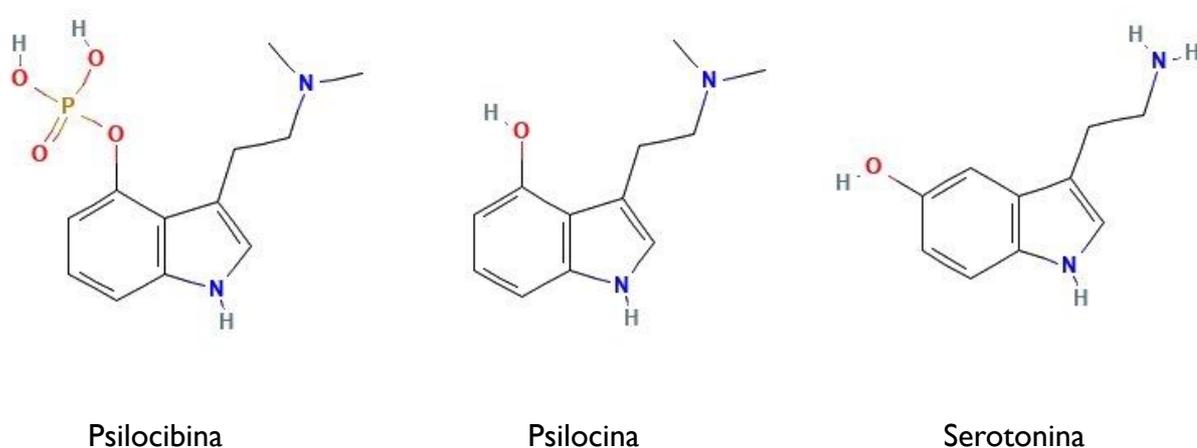
O conhecimento sobre estes cogumelos foi-se espalhando pela sociedade moderna à medida que os estudos científicos e culturais do seu uso por parte dos nativos mexicanos e americanos foram aumentando. Esta expansão cultural levou a um aumento brusco da sua popularidade e uso recreacional. Este aumento foi acompanhado de uma crescente preocupação política, que resultou na promulgação da proibição do uso e posse de cogumelos alucinogénicos tanto para consumo recreacional como para fins médicos e científicos (26).

Atualmente, o uso destes cogumelos continua ilegal na grande maioria dos países, no entanto, o seu consumo na prática de automedicação e em contexto recreacional, espiritual e até accidental é mais comum do que o que seria expectável (26).

Recentemente, o potencial terapêutico da psilocibina, composto presente em diversas espécies de cogumelos alucinogénicos, principalmente do género *Psilocybe*, tem recebido especial atenção, por parte da comunidade científica, com dados preliminares que se mostram muito promissores como abordagem terapêutica para a PDM e depressão resistente ao tratamento, assim como para uma série de outras patologias, tais como OCD (27), alcoolismo (28), tabagismo (29), ansiedade associada a doenças terminais (30).

Apesar da grande variedade de compostos presentes nos cogumelos *Psilocybe*, a que assume o papel principal em termos de propriedades alucinogênicas é a psilocibina.

A psilocibina é considerada um pró-fármaco alucinogênico e quimicamente é um alcalóide indólico derivado da triptamina. Quando ingerida é desfosforilada pela fosfatase alcalina, no fígado e intestino e transforma-se em psilocina, que é o agente ativo a nível do sistema nervoso central (SNC) (31). Tanto a psilocina como a psilocibina são estruturalmente análogos da serotonina (Fig. 1).



**Fig. 1** - Estruturas químicas da psilocibina [Retirado de (32)], psilocina [Retirado de (33)] e serotonina [Retirado de (34)].

Ambos os compostos possuem atividade, maioritariamente, como agonistas dos recetores da serotonina, principalmente, mas não exclusivamente, do recetor 5-HT<sub>2A</sub> (35). Este mecanismo de ação é considerado um dos principais responsáveis pelos efeitos neuropsicológicos e mudanças comportamentais típicas dos psicadélicos serotonogénicos clássicos (36).

Estes recetores são, maioritariamente, expressos no córtex cerebral e mostram alguma heterogeneidade regional, sendo escassos no córtex sensorial e motor e especialmente densos no córtex visual e de associação (37).

Vários aspetos relacionados com o funcionamento cortical, associados ao processamento de fatores como a perceção, ação e atenção, parecem ser desregulados sob o efeito de substâncias psicadélicas (37).

Pensa-se que as variações da estrutura, expressão e funcionamento dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> desempenhem um papel importante nos mecanismos fisiopatológicos de várias doenças psiquiátricas e neurodegenerativas, inclusive na depressão e, como tal, assumem-se, potencialmente, como um ponto-chave na terapia deste tipo de patologias (38).

Vários estudos corroboram esta hipótese. Os estudos realizados em vítimas de suicídio evidenciam a existência de um aumento na resposta a estímulos (*upregulation*) dos recetores 5-HT<sub>2A</sub>. Também em estudos de Tomografia por Emissão de Positrões (PET) em pacientes com depressão e em estudos com pacientes saudáveis com altos níveis de personalidade pessimista observou-se um aumento na ligação do recetor 5-HT<sub>2A</sub> cortical (39).

Por contraste, a exposição a agonistas, tais como a psilocibina, aos recetores 5-HT<sub>2A</sub> resulta numa diminuição significativa da resposta a estímulos (*downregulation*) por parte dos mesmos (39).

Apesar de se mostrar ainda insuficiente o conhecimento científico, este é considerado um dos possíveis mecanismos de ação terapêutica da psilocibina e de outros agonistas dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> em patologias psiquiátricas.

#### **4. Psilocibina no tratamento da depressão**

Os estudos de abordagem terapêutica da utilização da psilocibina, no contexto de tratamento de doentes com depressão, enquadram-se num módulo de terapia contínua e estruturada, que consiste, não só na toma da psilocibina em si, mas também de um acompanhamento psicológico antes, durante e após a sessão. Este modelo de psicoterapia assistida tem assumido um papel preponderante nas investigações clínicas realizadas até à data.

De modo a uniformizar e garantir a segurança dos estudos clínicos, foi publicado um documento (40) que inclui as *guidelines* para a segurança dos ensaios realizados com alucinogénicos, entre os quais se podem destacar, o ambiente físico, a preparação do voluntário antes da sessão de administração, a conduta durante a administração da substância e o seguimento do mesmo após a sessão.

O ambiente físico das sessões de administração é muito importante de forma a garantir segurança dos voluntários, no sentido de diminuir a probabilidade de *stress* psicológico agudo. Assim são preferíveis salas que repliquem a sensação de sala de estar acolhedora a salas com um ambiente clínico.

A preparação dos voluntários inclui, numa primeira instância, de forma a adquirir o seu consentimento informado, uma descrição clara e completa sobre o leque de experiências que podem resultar da administração do alucinogénico, do tempo que demorará o efeito, o perfil de toxicidade conhecido e o seu estatuto como substância experimental.

O segundo passo é a marcação de várias reuniões entre os voluntários e os monitores que auxiliam a sessão, onde são dirigidas conversas sobre aspetos importantes na vida do participante e explicações detalhadas sobre os efeitos da administração e a melhor forma de lidar com eles. Deste modo é criada uma relação de confiança e à vontade, reduzindo a probabilidade de episódios de ansiedade e paranoia e disponibilizando, ao monitor, detalhes que poderão ser importantes para guiar a experiência.

Durante as sessões de administração devem estar sempre presentes os monitores e um médico disponível caso seja necessário. Os monitores devem dar apoio não direcionando à experiência.

O pós-seguimento deve, por sua vez, ser focado nos sentimentos e perceções que surgiram durante a sessão (40).

Recentemente têm sido conduzidos vários estudos clínicos focados na utilização da psilocibina como tratamento para a depressão, nomeadamente, no caso de PDM moderada a severa, de depressão resistente ao tratamento e de depressão associada a cancro potencialmente terminal.

#### **4.1. Eficácia terapêutica da psilocibina na depressão em doentes com cancro potencialmente letal**

Em 2016 foi publicado um estudo (30) com uma amostra de 51 participantes diagnosticados com cancro potencialmente terminal e com sintomatologia depressiva e ansiosa associadas. Foi conduzido no formato de dupla ocultação (participantes e monitores desconheciam a dose administrada a cada participante), randomizado e controlado. Este estudo teve como objetivo principal a comparação do efeito de uma dose alta (22-30mg/70Kg) e uma dose baixa (1-3mg/70Kg) de psilocibina, em termos de humor depressivo, ansiedade, qualidade de vida e diferenças comportamentais. A dose mais baixa de psilocibina foi utilizada como controlo, de modo a realizar uma ocultação mais eficaz.

Os participantes foram divididos, aleatoriamente, em dois grupos e ambos os grupos receberam as duas doses de psilocibina. O grupo I recebeu a dose mais baixa na primeira

sessão e a dose mais alta na segunda e o grupo 2 recebeu a dose mais alta na primeira sessão e a dose mais baixa na segunda.

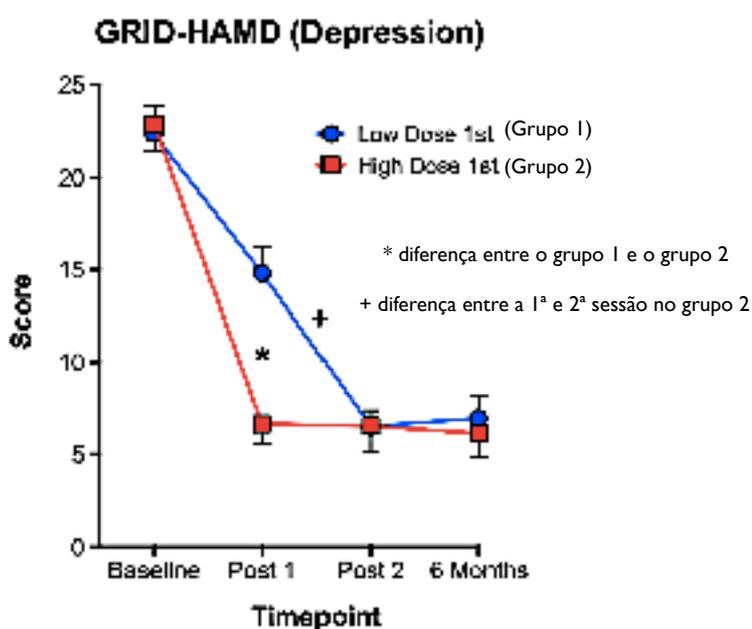
As condições do estudo seguem as *guidelines* apresentadas anteriormente (40), tanto a nível do espaço como também das sessões pré, durante e após administração.

Para medição dos resultados terapêuticos primários relacionados com a depressão foi utilizada a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton-GRID item 17 (GRID-HAMD-17), na qual foi considerada como resposta clínica significativa uma diminuição igual ou superior a 50% da linha de base e como remissão sintomática uma pontuação igual ou inferior a 7.

Foram também utilizados 16 outros questionários, como o HAM-A para medição da ansiedade e outros para análise de resultados terapêuticos secundários de avaliação sintomática.

Cinco semanas após a 1ª sessão, 92% dos participantes do grupo 2 mostraram uma resposta clínica significativa, em contraste com apenas 32% dos participantes do grupo 1, demonstrando uma eficácia bastante maior da psilocibina na dose mais alta (Fig.2).

A análise geral de todos os participantes ao 6º mês mostrou uma taxa de resposta clínica de 78% e uma remissão dos sintomas de 65% (Fig. 2). Adicionalmente, 80% dos participantes reportaram uma melhoria no bem-estar e satisfação com a vida.



**Fig. 2** - Efeitos da psilocibina de acordo GRID-HAMD: 5 semanas após a 1ª sessão (Post 1), 5 semanas após a 2ª sessão (Post 2) e ao 6º mês após a administração [Retirado de (30)].

A dose mais alta de psilocibina, em conjunto com o apoio psicológico, mostrou-se eficaz na diminuição dos sintomas de humor depressivo e ansiedade e proporcionou um aumento na qualidade de vida, aceitação da morte e otimismo nos pacientes. 11 das 17 medições clinicamente relevantes cumpriram os critérios para a demonstração de eficácia da dose mais alta da psilocibina.

É de salientar a associação significativa entre a experiência mística durante a sessão de administração da psilocibina com a maioria das mudanças duradouras observadas na semana 5 por parte dos participantes. Este facto corrobora estudos anteriores que sugerem que este fator desempenha um papel importante na terapia com a psilocibina à parte da intensidade do efeito da substância em si (30).

#### **4.2. Eficácia terapêutica da psilocibina em doentes com depressão resistente ao tratamento**

Em 2017 foi publicado outro estudo (41) referente à potencialidade terapêutica da psilocibina, neste caso como opção terapêutica para a depressão resistente ao tratamento.

Foram escolhidos para participar neste estudo 20 indivíduos diagnosticados com depressão, dos quais 18 preencheram os requisitos para depressão severa ou muito severa e 2 para depressão moderada. Os critérios principais de inclusão foram a existência de PDM unipolar de pelo menos severidade moderada (16+ no item 21 de Escala de Hamilton para avaliação da Depressão (HAM-D)) e nenhuma melhoria após pelo menos duas tentativas farmacológicas com antidepressivos distintos por um tempo mínimo de seis semanas.

O estudo consistiu na toma oral, com intervalo de sete dias, de duas doses de psilocibina, uma de 10mg e outra de 25mg.

O objetivo principal deste estudo foi a observação de uma mudança na severidade dos sintomas depressivos auto-reportados, medidos principalmente através do item 16 do *Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report* (QIDS-SR-16), partindo da linha de base até alturas específicas que se seguiram à toma da dose mais alta de psilocibina (semana 1,3 e 5 e mês 3 e 6).

A pontuação no QIDS-SR16 reduziu significativamente em todas as alturas de medição, com um efeito máximo observado na semana 5 (– 9.2, 95%). As pontuações relativas ao suicídio, no QIDS-SR16, foram significativamente reduzidas na primeira e segunda semana após o tratamento.

Dos pacientes que completaram o estudo, todos mostraram uma redução na severidade da patologia na 1ª semana e a maioria manteve-a por 3-5 semanas.

Na análise de recaída, verificou-se que apenas 3 dos 9 casos de recaída apresentavam no critério de recaída do QIDS pontuação de 6+ ou mais alta no mês 6. Facto que sugere, apesar de pouco significativamente tendo em conta a dimensão do estudo, que a psilocibina pode proteger contra as recaídas numa taxa equivalente à utilização diária de um antidepressivo comum (41).

As maiores limitações apontadas a este estudo são a ausência de um grupo controlo e a amostra reduzida de participantes.

Recentemente foi terminado o maior estudo randomizado controlado (42) sobre a utilização terapêutica da psilocibina no tratamento da depressão resistente ao tratamento. Foi conduzido pela *COMPASS Pathways* e trata-se de um ensaio clínico de fase II B, com 233 participantes e está a ser realizado em 10 países diferentes pertencentes a Europa e América do Norte. Tem como objetivo principal obter informação relacionada com a eficácia e segurança da administração de três doses de psilocibina (1mg, 10mg e 25mg) e assume um modelo semelhante aos outros estudos anteriormente apresentados, seguindo as *guidelines* de segurança referidas previamente (40).

Esta investigação ainda não se encontra concluída, mas segundo os relatórios publicados, além de uma boa tolerância à psilocibina, os participantes mostraram uma resposta rápida e duradoura após a administração de 25mg do composto em conjunto com terapia psicológica (42).

#### **4.3. Eficácia terapêutica da psilocibina em doentes com PDM moderada a severa**

Mais recentemente, em 2021, foi realizado um estudo de fase II, randomizado, duplamente ocultado e controlado com pacientes diagnosticados com depressão persistente moderada a severa (23).

Para a realização deste estudo foram selecionados 59 pacientes, através de questionários HAM-D-17 (escala de 0-52), no qual foi requerida uma pontuação de, pelo menos 17, em conjunto com um diagnóstico médico indicador de PDM moderada a severa.

O objetivo primário do estudo foi a comparação da psilocibina com um SSRI, o escitalopram, e teve a duração de 6 semanas.

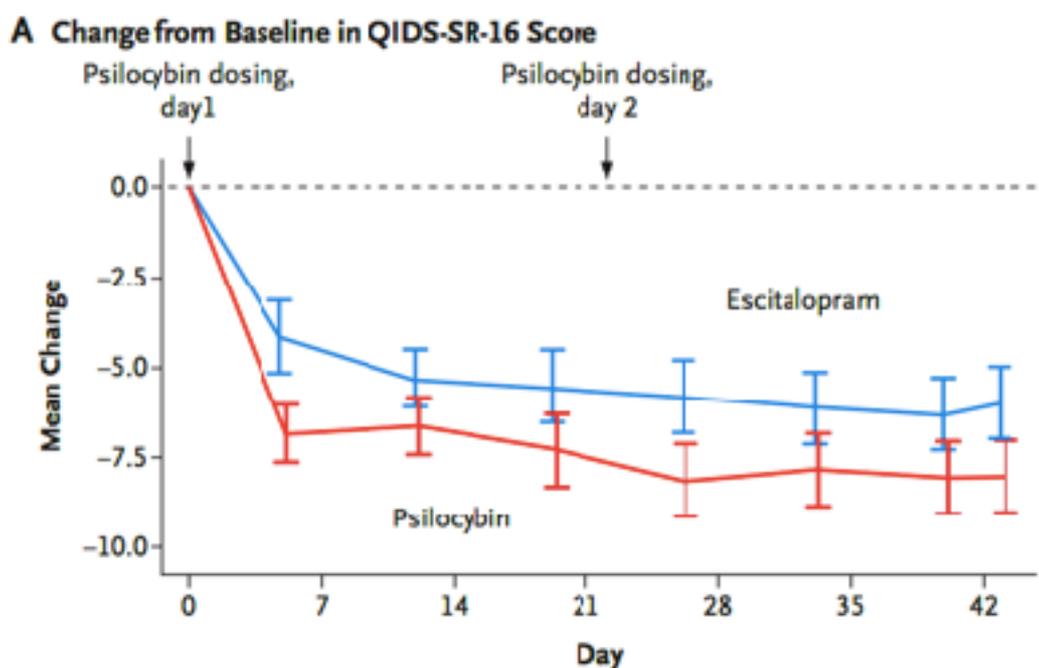
Os voluntários foram divididos em dois grupos: o grupo 1 foi submetido a duas administrações de 25mg de psilocibina, com intervalo de 3 semanas entre elas e posteriormente 6 semanas de toma diária de placebo; ao grupo 2 foram administradas duas doses de 1mg de psilocibina também com um intervalo de 3 semanas entre elas e nas 6 semanas posteriores uma dose oral diária de escitalopram.

Tal como nos estudos referidos anteriormente, foram seguidas as *guidelines* de segurança (40), tanto a nível espacial como a nível do apoio psicológico.

Os resultados primários foram medidos na semana 6, pelo QIDS-SR-16 (escala de 0-27), sendo o aumento na escala proporcional à severidade da depressão. Adicionalmente, foram utilizados vários outros questionários de medição dos resultados secundários.

As duas conclusões principais que pretendiam ser retiradas eram a resposta QIDS-SR-16 (redução >50% na pontuação) e a remissão QIDS-SR-16 (pontuação ≤5).

Na semana 6 verificou-se uma resposta QIDS-SR-16 em 21 pacientes no grupo da psilocibina (70%) e em 14 pacientes no grupo escitalopram (48%) e uma remissão QIDS-SR-16 em 17 pacientes no grupo da psilocibina (57%) e em 8 pacientes no grupo escitalopram (28%) (Fig. 3). Também outros resultados secundários favoreceram a psilocibina em relação ao escitalopram.



**Fig. 3** - Alterações na severidade da depressão de acordo com a pontuação do QIDS-SR-16 [Retirado de (23)].

A percentagem de pacientes que reportaram ansiedade, disfunção sexual, resposta emocional reduzida ou boca seca foi maior no grupo de escitalopram. Os efeitos adversos da toma de psilocibina foram tipicamente reportados entre as primeiras 24 horas após a administração e o mais comum foi dores de cabeça (23).

Uma das grandes limitações deste estudo foi a duração curta de tratamento com o escitalopram, que no caso de ter sido mais prolongado previsivelmente demonstraria melhores resultados.

Nos estudos apresentados o tratamento com a psilocibina mostrou-se bem tolerado, não tendo sido reportado nenhum efeito adverso sério da sua administração. Os efeitos adversos mais comuns foram ansiedade transitória durante a sessão e dores de cabeça de duração de 1-2 dias.

#### **4.4. Perfil de Segurança**

A psilocibina, apesar de ter vindo a demonstrar diversas propriedades terapêuticas benéficas, ainda não tem aprovação por parte da FDA para uso terapêutico.

Uma das principais preocupações no que concerne a sua aprovação é o seu potencial de toxicidade, assim como abusivo e aditivo, e a possibilidade de exacerbação de doenças mentais em indivíduos com perturbações psicóticas ou predispostos a elas. Temendo-se assim a segurança tanto para a pessoa em si como para as pessoas a sua volta (43).

Em termos de toxicidade, o LD50 calculado de psilocibina intravenosa é de mais de 250 mg/Kg (sendo que com 200mg/Kg não se observou a morte de nenhum animal e com 250 mg/Kg observou-se a morte de animais de porte pequeno) (43).

Além disso, a psilocibina apresenta um risco consideravelmente baixo de toxicidade de sobredosagem por depressão respiratória, eventos cardiovasculares e outras causas de morte associadas a abuso de substâncias. No entanto, devido aos efeitos moderados da psilocibina a nível da pressão arterial, indivíduos que apresentem vulnerabilidades cardíacas sérias, são de excluir de qualquer futuro de aprovação de uso clínico (43).

Relativamente ao seu potencial aditivo, nenhuma evidência de dependência fisiológica notada através de sintomas de abstinência foi documentada, até hoje, em pessoas (observações clínicas) ou animais (estudos laboratoriais) (43).

No que toca ao potencial de risco para a saúde pública, as incertezas relativas à segurança, não só de quem está sobre a influência da substância, mas também dos outros à sua volta, têm sido uma constante desde o início dos estudos sobre a psilocibina e outras substâncias alucinogénicas. Os potenciais efeitos adversos, como reações de pânico, distorção visual prolongada e possível desencadeamento de condições psiquiátricas (tais como perturbações psicóticas), ainda que apresentando, aparentemente, baixo risco de toxicidade e adição, tornam as substâncias psicadélicas alvos de preocupação (43).

Contudo, numa análise geral ao longo do tempo, e tendo em conta o grande intervalo cronológico em que têm sido realizados estudos clínicos com a psilocibina e experiências relacionadas com o consumo de cogumelos alucinogénicos, é de notar que são raros os casos aparentemente associados a causas de morte (43).

É de realçar os critérios de exclusão da maioria dos estudos efetuados até ao momento relacionados com o potencial terapêutico da psilocibina, que contribuem de uma forma bastante significativa para a ausência de reações adversas sérias. Assim, a exclusão de indivíduos que apresentem um passado de perturbação psicótica ou a afiliação direta com um indivíduo que sofra de alguma forma de psicose, assim como outros critérios de exclusão, são fatores muito importante para o sucesso e a segurança da utilização terapêutica de psicadélicos (23,30,41).

## 5. Conclusões e Perspetivas Futuras

Os diversos antidepressivos existentes no mercado parecem não mostrar eficácia terapêutica para uma percentagem significativa de doentes e os que apresentam melhorias sintomáticas, conseqüentes à sua toma, deparam-se com a problemática inerente da necessidade da realização de uma terapêutica crónica com múltiplos efeitos adversos associados.

O desenvolvimento de novas abordagens, não só em termos clínicos, mas também farmacológicos, referentes à patologia da depressão, é urgente. O sucesso e a adesão terapêutica por parte dos utentes aos métodos convencionais de tratamento não se mostram satisfatórios, fenómeno que representa, naturalmente, um problema mundial de saúde pública.

No contexto de resposta ao desafio apresentado, a utilização da psilocibina, como parte de um modelo de psicoterapia assistida no tratamento da depressão, em diversos quadros clínicos, apresenta-se como uma forma de terapia inovadora, com uma taxa de eficácia relativamente alta, comparativamente aos métodos convencionais de tratamento, como se pode comprovar através dos estudos clínicos apresentados anteriormente nesta monografia.

Além de mostrar resultados promissores, quando são excluídos utentes com quadros clínicos e precedentes de risco, a psilocibina apresenta um perfil de segurança bastante satisfatório e um número reduzido de efeitos secundários indesejados.

Não obstante o seu potencial, é muito importante ter em conta o perfil psicadélico do composto, que pressupõe um controlo clínico elevado. Adicionalmente, os estudos clínicos, realizados até à data, possuem um amplo leque de limitações, impondo a necessidade de futuros melhoramentos metodológicos.

O aumento do número de participantes e da heterogeneidade étnica e cultural destes, assim como uma proveniência geográfica mais ampla, são algumas das condições necessárias para a condução de ensaios mais representativos e mais conclusivos.

É igualmente necessário um período de seguimento clínico mais prolongado, de forma a ser possível averiguar sobre os efeitos adversos e terapêuticos a longo prazo da psilocibina. É também fundamental a utilização de múltiplas dosagens e esquemas terapêuticos variados, para que seja possível perceber qual a dose terapêutica ideal.

Devido às propriedades alucinogénicas da psilocibina denota-se uma grande dificuldade na ocultação dos ensaios clínicos, facto que resulta na falta de fiabilidade ou até mesmo

ausência de grupos controle, pondo em causa a integridade dos resultados. Futuramente, será necessário contornar este obstáculo, utilizando, por exemplo, placebos ativos sem efeito terapêutico (14).

A psicoterapia é também uma variável importante nos estudos com substâncias psicadélicas como a psilocibina. Por questões éticas e de segurança terapêutica, os estudos clínicos com substâncias alucinogênicas estão incluídos num módulo de psicoterapia assistida (40). No entanto, futuramente, é muito importante perceber o impacto exercido pela psicoterapia nos resultados terapêuticos e individualizá-lo dos efeitos da psilocibina em si.

Além destas limitações, a realização de mais estudos de farmacocinética e farmacodinâmica é essencial para caracterizar melhor os mecanismos biológicos, alvos terapêuticos e possíveis metabolitos secundários da psilocibina.

O uso da psilocibina, assim como de outras substâncias psicadélicas, assume um papel muito promissor na inovação terapêutica de patologias psiquiátricas como a depressão. No entanto, são de destacar as limitações inerentes aos estudos clínicos realizados, que tornam os resultados terapêuticos muito preliminares e pouco conclusivos. É fundamental, para uma futura utilização clínica, o desenvolvimento e inovação das investigações médico-científicas e o melhoramento das metodologias utilizadas nos estudos clínicos.

## 6. Referências Bibliográficas

- (1) WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Depression**. Geneva: WHO Document Production Services, 2021. [acedido em 14 de março de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- (2) WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Mental health action plan 2013 - 2020**. Geneva: WHO Document Production Services, 2013. ISBN: 9789241506021. p. 1 - 45.
- (3) ORMEL, J., HOLLON, S., KESSLER, R., CUIJPERS, P., MONROE, S. - **More treatment but no less depression: The treatment-prevalence paradox**. Clinical Psychology Review, 91 (2022).
- (4) MALHI, G., MANN, J. - **Depression**. The Lancet, 392:10161 (2018), 2299-2312
- (5) GOLDBERG, S., PACE, B., NICHOLAS, C., RAISON, C., HUTSON, P. - **The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis**. Psychiatry Research, (2020).
- (6) REIFF, C., RICHMAN, E., NEMEROFF, C., CARPENTER, L., WIDGE, A., RODRIGUEZ, C., KALIN, N., MCDONALD, W. - **Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy**. American Journal of Psychiatry, 177:5 (2020), 391-410.
- (7) AKIL, H., GORDON, J., HEN, R., JAVITCH, J., MAYBERG, H., MCEWEN, B., MEANEY, M., NESTLER, E. - **Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach**. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 84 (2018), 272-288.
- (8) HARMER, C., DUMAN, R., COWEN, P. - **How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches**. The Lancet Psychiatry, 4:5 (2017), 409-418.
- (9) SPELLMAN, T., LISTON, C. - **Toward Circuit Mechanisms of Pathophysiology in Depression**. American Journal of Psychiatry, 177:5 (2020), 381-390.
- (10) JAKOBSEN, J., GLUUD, C., KIRSCH, I. - **Should antidepressants be used for major depressive disorder?** BMJ Evidence-Based Medicine, 25:4 (2020), 130-136.
- (11) VAN POELGEEST, E., PRONK, A., RHEBERGEN, D., VAN DER VELDE, N. - **Depression, antidepressants and fall risk: therapeutic dilemmas — a clinical review**. European Geriatric Medicine, 12:3 (2021), 585-596.

- (12) HEUSCHKEL, K., KUYPERS, K. - **Depression, Mindfulness, and Psilocybin: Possible Complementary Effects of Mindfulness Meditation and Psilocybin in the Treatment of Depression. A Review.** *Frontiers in Psychiatry*, 11 (2020).
- (13) VOINESKOS, D., DASKALAKIS, Z., BLUMBERGER, D. - **Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies.** *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16 (2020), 221-234.
- (14) CARHART-HARRIS, R., GOODWIN, G. - **The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future.** *Neuropsychopharmacology*, 42:11 (2017), 2105-2113.
- (15) SIEGEL, A., MESHKAT, S., BENITAH, K., LIPSITZ, O., GILL, H., LUI, L., TEOPIZ, K., MCINTYRE, R., ROSENBLAT, J. - **Registered clinical studies investigating psychedelic drugs for psychiatric disorders.** *Journal of Psychiatric Research*, 139 (2021), 71-81.
- (16) KREBS, T., JOHANSEN, P. - **Psychedelics and Mental Health: A Population Study.** *PLoS ONE*, 8:8 (2013), e63972.
- (17) BELOUIN, S., HENNINGFIELD, J. - **Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do.** *Neuropharmacology*, 142 (2018), 7-19.
- (18) BAKER E. F. - **The use of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) in Psychotherapy.** *Canadian Medical Association journal*, 91 :23 (1964), 1200–1202.
- (19) BRADSHAW C. M., ROBERTS M. H., SZABADI E. - **Effect of mescaline on single cortical neurones.** *British journal of pharmacology*, 43:4 (1971) 871–873.
- (20) HASLER F, GRIMBERG U, BENZ M. A., HUBER T., VOLLENWEIDER F. X. - **Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study.** *Psychopharmacology (Berl)*, 172:2, (2004), 145-156.
- (21) MITCHELL, J., BOGENSCHUTZ, M., LILIENSTEIN, A., HARRISON, C., KLEIMAN, S., PARKER-GUILBERT, K., OT'ALORA, G., MGARAS, W., PALEOS, C., GORMAN, I., NICHOLAS, C., MITHOEFER, M., CARLIN, S., POULTER, B., MITHOEFER, A., QUEVEDO, S., WELLS, G., KLAIRE, S., VAN DER KOLK, B., TZARFATY, K., AMIAZ, R., WORTHY, R., SHANNON, S., WOOLLEY, J., MARTA, C., GELFAND, Y., HAPKE, E., AMAR, S., WALLACH, Y., BROWN, R., HAMILTON, S., WANG, J., COKER, A., MATTHEWS, R., DE BOER, A., YAZAR-

KLOSINSKI, B., EMERSON, A., DOBLIN, R. - **MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study**. *Nature Medicine*, 27:6 (2021), 1025-1033.

(22) FEDGCHIN, M., TRIVEDI, M., DALY, E., MELKOTE R., LANE, R., LIM, P., VITAGLIANO, D., BLIER, P., FAVA, M., LIEBOWITZ, M., RAVINDRAN, A., GAILLARD, R., AMEELE, H., PRESKORN, S., MANJI, H., HOUGH, D., DREVETS, W., SINGH, J. - **Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1)**. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22:10 (2019), 616-630.

(23) CARHART-HARRIS, R., GIRIBALDI, B., WATTS, R., BAKER-JONES, M., MURPHY-BEINER, A., MURPHY, R., MARTELL, J., BLEMININGS, A., ERRITZOE, D., NUTT, D. - **Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression**. *New England Journal of Medicine*, 384:15 (2021), 1402-1411.

(24) U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. - **FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression, available only at a certified doctor's office or clinic**. New Hampshire, 2019. [accedido a 27 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>

(25) GUZMÁN, G. - **The Hallucinogenic Mushrooms: Diversity Traditions Use and Abuse with Special Reference to the Genus Psilocybe**. In: MISRA, J. K., DESHMUKH, S. K. *Fungi from Different Environments*. CRC Press, 2019. ISBN: 1439843554, 256-261.

(26) SPRING, M., OSTROW, R., HALLOCK, R. - **A Profile of Those Who Use Hallucinogenic Mushrooms**. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, (2016), 794-800.

(27) MORENO, F. A., WIEGAND, C. B., TAITANO, E.K., DELEGADO, P. - **Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder**. *The Journal of Clinical Psychiatry* 67:11 (2006), 735–1740.

(28) BOGENSCHUTZ, M., FORCEHIMES, A., POMMY, J., WILCOX, C., BARBOSA, P., STRASSMAN, R. - **Psilocybin- assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study**. Journal of psychopharmacology, 29:289 (2015), 289-299.

(29) JOHNSON, M. W., GARCIA-ROMEU, A., COSIMANO, M. P., GRIFFITHS, R. - **Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction**. Journal of Psychopharmacology, 28:11 (2014), 983-992.

(30) GRIFFITHS, R., JOHNSON, M., CARDUCCI, M., UMBRICH, A., RICHARDS, W., RICHARDS, B., COSIMANO, M., KLINEDINST, M. - **Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial**. Journal of Psychopharmacology, 30:12 (2016), 1181-1197.

(31) JOHNSON, M., GRIFFITHS, R. - **Potential Therapeutic Effects of Psilocybin**. Neurotherapeutics, 14:3 (2017), 734-740.

(32) NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - PubChem Compound Summary for CID 10624, **Psilocybine**, 2022. [accedido a 20 de abril de 2022]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Psilocybine>

(33) NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - PubChem Compound Summary for CID 4980, **Psilocin**, 2022. [accedido a 20 de abril de 2022]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Psilocin>

(34) NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - PubChem Compound Summary for CID 5202, **Serotonin**, 2022. [accedido a 20 de abril de 2022]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin>

(35) MADSEN, M., FISHER, P., BURMESTER, D., DYSSEGAARD, A., STENBÆK, D., KRISTIANSEN, S., JOHANSEN, S., LEHEL, S., LINNET, K., SVARER, C., ERRITZOE, D., OZENNE, B., KNUDSEN, G. - **Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels**, Neuropsychopharmacology, 44:7 (2019), 1328-1334.

(36) LÓPEZ-GIMENEZ, J., GONZÁLEZ-MAESO, J. - **Hallucinogens and Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptor-Mediated Signaling Pathways**. Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs, 36 (2017), 45-73.

(37) Nutt, D., Erritzoe, D., Carhart-Harris, R. - **Psychedelic Psychiatry's Brave New World**. *Cell*, 180:1 (2020), 24-28.

(38) Zhang, G., Stackman, R. - **The role of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors in memory and cognition**. *Frontiers in Pharmacology*, 6 (2015).

(39) BARNES, N., AHERN, G., BECAMEL, C., BOCKAERT, J., CAMILLERI, M., CHAUMONT-DUBEL, S., CLAEYSEN, S., CUNNINGHAM, K., FONE, K., GERSHON, M., DI GIOVANNI, G., GOODFELLOW, N., HALBERSTADT, A., HARTLEY, R., HASSAINE, G., HERRICK-DAVIS, K., HOVIUS, R., LACIVITA, E., LAMBE, E., LEOPOLDO, M., LEVY, F., LUMMIS, S., MARIN, P., MAROTEAUX, L., MCCREARY, A., NELSON, D., NEUMAIER, J., NEWMAN-TANCREDI, A., NURY, H., ROBERTS, A., ROTH, B., ROUMIER, A., SANGER, G., TEITLER, M., SHARP, T., VILLALÓN, C., VOGEL, H., WATTS, S., HOYER, D. - **International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CX. Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine; Pharmacology and Function**, *Pharmacological Reviews*, 73:1 (2021), 310-520.

(40) JOHNSON, M., RICHARDS, W., GRIFFITHS, R. - **Human hallucinogen research: guidelines for safety**. *Journal of Psychopharmacology*, 22:6 (2008), 603-620.

(41) CARHART-HARRIS, R., BOLSTRIDGE, M., DAY, C., RUCKER, J., WATTS, R., ERRITZOE, D., KAELEN, M., GIRIBALDI, B., BLOOMFIELD, M., PILLING, S., RICKARD, J., FORBES, B., FEILDING, A., TAYLOR, D., CURRAN, H., NUTT, D. - **Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up**. *Psychopharmacology*. 235:2 (2018), 399-408.

(42) COMPASS PATHWAYS PLC - **COMP360 psilocybin therapy for treatment - resistant depression**. Londres, 2021. [acedido a 3 de maio de 2022]. Disponível em: [https://j8g9v7z6.rocketcdn.me/wp-content/uploads/2021/11/COMP001\\_-\\_topline\\_data.pdf](https://j8g9v7z6.rocketcdn.me/wp-content/uploads/2021/11/COMP001_-_topline_data.pdf)

(43) Johnson, M., Griffiths, R., Hendricks, P., Henningfield, J. - **The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act**. *Neuropharmacology*, 142 (2018), 143-166.