

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Substâncias psicadélicas como “novas” estratégias terapêuticas na psiquiatria

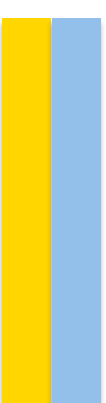
Tiago Gonçalo Gomes Lopes

M

2023



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



Substâncias psicotrópicas como “novas” estratégias terapêuticas na psiquiatria

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

Estudante: Tiago Gonçalo Gomes Lopes

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: up201203745@up.pt / tgglopes@gmail.com

Orientadora: Sofia Gomes

Assistente Hospitalar de Psiquiatria, Hospital de Magalhães Lemos, CHUdSA

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: sofiagomes@hmlemos.min-saude.pt

Coorientadora: Liliana Correia de Castro

Assistente Hospitalar Graduada de Psiquiatria, Hospital de Magalhães Lemos, CHUdSA

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: lilianacastro@hmlemos.min-saude.pt

Porto, março de 2023.

O estudante:

Tiago Gonçalo Lopes

Sob a orientação de:

Sob a coorientação de:

Porto, março de 2023.

Às árvores pintadas não caem as folhas.

José Saramago

Agradecimentos

À minha orientadora, pelo apoio integral e constante disponibilidade.

À minha família, mãe, pai, irmã, avô e avó. Ao meu namorado. Aos meus amigos.
Um sincero obrigado pelo alicerce durante este difícil, mas proveitoso, percurso.

Resumo

Introdução: O renascimento dos psicadélicos, na psiquiatria, deu-se no início do presente século, sendo o principal marco, a aprovação da escetamina intranasal para o tratamento da depressão resistente. A investigação tem crescido exponencialmente e mais substâncias aproximam-se da integração na prática médica. O presente trabalho pretende reunir a melhor evidência dentro da temática dos psicadélicos como novas estratégias de tratamento na psiquiatria. A exposição do potencial clínico foi segmentado por substância, com a inclusão da revisão de mecanismos de ação, dos principais ensaios clínicos e meta-análises, bem como dos problemas próprios dos mesmos e de questões éticas inerentes à prática médica.

Metodologia: Conduziu-se uma pesquisa bibliográfica, onde se incluíram estudos com as seguintes características: estudos publicados entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2023 relativos ao uso de substâncias psicadélicas no tratamento de doenças psiquiátricas; artigos originais; ensaios clínicos em humanos; meta-análises; artigos em língua inglesa. Foram excluídos estudos realizados em modelos animais. A pesquisa resultou na análise de 67 artigos originais e meta-análises.

Desenvolvimento: A literatura atual comprova a aplicabilidade clínica da cetamina endovenosa e da escetamina intranasal, para o tratamento da depressão resistente e para a redução rápida da ideação suicida em doentes com perturbação depressiva major. Ainda não existe evidência suficiente sobre os efeitos a longo prazo destas substâncias. Os resultados apontam, ainda, para a aplicabilidade clínica da psilocibina no tratamento da perturbação depressiva major e do 3-4-metilenodioximetafetamina (MDMA) no tratamento da perturbação de stress pós-traumático. Não existem estudos suficientes para que se averigue a eficácia clínica da Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD) e da ayahuasca. Foi demonstrada a segurança destas substâncias e o baixo risco no desenvolvimento de eventos psicóticos e perturbações por uso de substâncias.

Discussão: Apesar da evidência clínica crescente, a investigação deve focar-se em colmatar problemas presentes nos ensaios clínicos, nomeadamente, as dificuldades na ocultação, estabelecimento dos efeitos a longo prazo e a seleção excessivamente criteriosa de doentes. Devem, ainda, ser desenvolvidos protocolos que uniformizem a psicoterapia assistida por psicadélicos, bem como estimulada investigação, que avalie a relação causal que as experiências psicadélicas subjetivas têm no efeito terapêutico observado.

Palavras-chave: psicadélicos; psiquiatria; psicoterapia assistida por psicadélicos; cetamina; escetamina; psilocibina; LSD, MDMA; ayahuasca; DMT

Abstract

Introduction: The psychedelics renaissance in psychiatry took place at the beginning of the present century, with the landmark being the approval of intranasal esketamine for resistant depression treatment. Research has grown exponentially, and more substances are close to being integrated into medical practice. Thus, the present work intends to gather the best current scientific evidence within the theme of psychedelics as new treatment strategies in psychiatry. The exposition of the clinical potential was segmented by substance and includes a review of mechanisms of action, the main clinical trials and meta-analyses, as well as their problems and the ethical issues inherent to medical practice.

Methods: A literature search was conducted, and studies published between January 2011 and February 2023 about the clinical potential of psychedelics in psychiatry, clinical trials conducted in humans, original articles, meta-analyses and articles written in English, were included for analysis. Studies performed in animal models were not integrated. The search resulted in the analysis of 67 original articles and meta-analyses.

Body: Current literature proves the clinical applicability of intravenous ketamine and intranasal esketamine for resistant depression treatment and the rapid reduction of suicidal ideation in patients with major depressive disorder. There is not enough evidence about the long-term effects of these substances. The results also point to the clinical applicability of psilocybin in the treatment of major depressive disorder and 3-4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the treatment of post-traumatic stress disorder. There are not enough studies to verify the clinical efficacy of Lysergic acid diethylamide (LSD) and ayahuasca. In general, the results demonstrated the safety of these substances in patients with mental illness and pointed to a low risk of triggering psychotic events and substance use disorders.

Discussion: Despite the growing clinical evidence, research must focus on overcoming problems present in clinical trials, namely, difficulties in blinding, establishing long-term effects, and an excessively tight selection of patients. Protocols that standardize psychedelic-assisted psychotherapy are necessary, as well as new research that evaluates

the causal relationship that subjective psychedelic experiences have on the observed therapeutic effect.

Key words: psychedelics; psychiatry; psychedelics-assisted psychotherapy; ketamine; esketamine; psilocybin; LSD; MDMA; ayahuasca; DMT

Lista de Abreviaturas

AMPA: Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

DMN: *default mode network*

DMT: N,N-dimetiltriptamina

DRT: Depressão Resistente ao Tratamento

FDA: *Food and Drug Administration*

IMAOs: Inibidores da Monoamina Oxidase

ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

LSD: *Lysergic acid diethylamide* (Dietilamida do Ácido Lisérgico)

MDMA: 3-4-metilenodioximetametamina

MEQ: *Mystical Experience Questionnaire*

NMDA: N-metil D-Aspartato

PDM: Perturbação Depressiva Major

PSPT: Perturbação de Stress Pós-Traumático

TCC: Terapia Cognitivo-Comportamental

VEGF: *Vascular endothelial growth factor* (Fator de Crescimento Endotelial Vascular)

Índice

Introdução	1
Metodologia.....	5
Desenvolvimento	6
Cetamina.....	6
Psilocibina	10
MDMA.....	14
LSD	16
Ayahuasca.	18
Discussão.....	19
Apêndice	21
Referências.....	26

Introdução

O consumo de plantas com propriedades psicoativas, e que conduzem a estados alterados de consciência, ocorre em comunidades indígenas há pelo menos 1000 anos.¹ A condição humana de doença era frequentemente associada a perturbações de natureza espiritual e estas comunidades procuravam a cura, ao aproximar o homem do mundo místico. Para além disso, as substâncias psicadélicas eram consumidas em contexto ritualístico, com o intuito de potenciar uma melhor relação do indivíduo com ele próprio, com a sua comunidade e com o ambiente a que pertencia.^{1,2}

O percurso dos psicadélicos na medicina começou na idade média, com médicos a recorrerem a plantas psicotrópicas para o tratamento de diversas patologias. No final do século 19, a descoberta dos efeitos psicológicos do cato peiote (*Lophophora williamsii*) levou a que a mescalina fosse isolada na sua forma pura, o que representou o primeiro isolamento de um composto psicadélico existente na natureza. A mescalina foi inicialmente utilizada, em estudos, com o intuito de compreender os mecanismos fisiopatológicos por detrás do desenvolvimento de perturbações psicóticas. Assim, os compostos psicadélicos foram inicialmente intitulados de psicomiméticos, pela crença por parte dos investigadores de que estes mimetizavam estados semelhantes aos existentes em doenças mentais.^{3,4}

Em 1938, Albert Hofmann, sintetizou pela primeira vez a dietilamida do ácido lisérgico, ou LSD, mas foi apenas em 1943, que por acidente, o investigador entrou em contacto físico com a substância, o que resultou numa experiência de “ininterruptas imagens fantásticas e de formas extraordinárias com um intenso jogo caleidoscópico de cores”.⁵ O potencial terapêutico dos psicadélicos começou a ser investigado poucos anos depois, com os principais estudos a incidirem sobre o alcoolismo e outras perturbações da adição⁶ e sobre estados depressivos e de ansiedade de doentes oncológicos em fase terminal.⁷ Apesar dos resultados precoces parecerem promissores, a investigação foi interrompida com a proibição do consumo de psicadélicos e consequente restrição na investigação norte-americana em 1966. A interdição deveu-se a um conjunto de fatores sociais, culturais e científicos, nomeadamente os movimentos de contracultura associados ao consumo recreativo de psicadélicos, que nunca foram previamente antecipados pelos investigadores, e a consideração, por parte das entidades reguladoras, dos psicadélicos como drogas com um muito alto potencial para o abuso.^{3,4}

O renascimento dos psicadélicos na psiquiatria deu-se no início do presente século. Em 2006, *Griffiths* e colegas, mostraram que a administração oral de uma alta dose de psilocibina (principal componente psicoativo presente nos cogumelos do género *Psilocybe*), num ambiente controlado e de suporte, conduzia a mudanças comportamentais positivas, a uma elevação do humor e a uma atribuição de significado pessoal profundo à experiência com a droga.⁸ Alguns anos mais tarde, um estudo de neuroimagem, com recurso a ressonância magnética funcional, veio realçar o potencial antidepressivo da psilocibina. Os investigadores mostraram alterações na atividade de regiões da *default mode network*, nomeadamente no córtex pré-frontal medial e no córtex cingulado posterior, depois do consumo de psilocibina.⁹ Estas áreas estão envolvidas em sintomas depressivos, nomeadamente os pensamentos ruminativos negativos.^{10,11} Os resultados destes estudos reforçaram o potencial terapêutico da psilocibina e das substâncias psicadélicas em geral, e exponenciaram aquilo que é frequentemente denominada como a nova era dos psicadélicos na psiquiatria. Atualmente, existe mais investigação fundamental e clínica sobre a temática dos psicadélicos do que em qualquer tempo da história.

Os compostos psicadélicos podem ser divididos em quatro classes, com base nas suas estruturas químicas e perfis farmacológicos. A psilocibina, o LSD e o N,N-dimetiltriptamina (DMT) incluem-se no grupo dos psicadélicos clássicos e partilham como mecanismo principal e comum, o agonismo pelos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. O MDMA (3-4-metilenodioximetfetamina) integra o grupo dos empatogénicos ou entactogénicos, refletindo esta denominação um dos principais efeitos predispostos pela substância, o sentimento de empatia e proximidade com os outros. O principal mecanismo de ação do MDMA é a inibição mista da recaptação da serotonina e dopamina. Na classe dos alucinogénios atípicos, incorpora-se, entre outros, a ibogaína, um composto psicoativo naturalmente presente em plantas da família Apocynaceae.¹²

A cetamina, conhecida como fármaco anestésico, é capaz de induzir estados alterados de consciência integrando assim, a classe, ainda não referida, dos anestésicos dissociativos.¹² Juntamente com a escetamina, o seu S-enantiómero, as suas propriedades antidepressivas têm vindo a ser estudadas nos últimos 20 anos, existindo progressivamente mais evidência científica a suportar o seu papel como antidepressivo de ação rápida. Nos Estados Unidos da América, a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou, em Março de 2019, o uso da escetamina intranasal para o tratamento de doentes com depressão resistente ao tratamento (DRT)¹³, comumente definida como a ausência de resposta ao tratamento com

pelo menos dois fármacos antidepressivos.¹⁴ Meses mais tarde, a escetamina intranasal foi aprovada pela Agência Europeia do Medicamento.¹⁵ Estas autorizações representaram um marco no ramo da investigação de substâncias psicadélicas, mas também na psiquiatria em geral, uma vez que, a escetamina é o primeiro agente não monoaminérgico com um rápido efeito de ação antidepressivo comprovado.

O LSD, a psilocibina, o MDMA e a ayahuasca (mistura de plantas que contém como principal composto psicoativo, o DMT), são as restantes substâncias abordadas com maior detalhe nesta dissertação. Juntamente com a cetamina, foram os compostos mais estudados nos últimos anos, apesar das diferenças na robustez dos dados que demonstram a sua eficácia. Atualmente, são considerados pelas agências reguladoras europeias e norte-americanas como substâncias sem uso clínico aprovado e com um alto potencial para o abuso.^{16,17} Um grupo de especialistas ingleses, através de um método de análise multicritério, qualificou 20 drogas em 16 critérios, 9 relacionados com o dano causado ao próprio e 7 com o dano provocado aos outros. Os resultados do estudo mostraram que as substâncias com pontuação geral superior, isto é, com maior risco de dano, foram o álcool, a heroína e o crack (72, 55, 44, respetivamente). Em oposição, as substâncias psicadélicas foram as que menos pontuaram, com a atribuição de 9 pontos ao MDMA, 7 pontos ao LSD e 6 pontos à psilocibina. Importante realçar também, que fármacos com uso clínico aprovado tiveram pontuações superiores, como é o caso dos 15 pontos das benzodiazepinas.¹⁸ Este estudo levanta questões sobre as atuais classificações de substâncias por parte das agências reguladoras, uma vez que, o controlo para uso clínico ou investigação é atualmente muito restrito para a maioria dos compostos psicadélicos, sendo necessária uma profunda revisão sobre o real risco inerente ao uso destes.

Uma das principais questões levantadas na temática dos psicadélicos na prática clínica é o potencial risco de abuso. A evidência atual tem vindo a contrariar crenças passadas de que o consumo destas substâncias leva, frequentemente, a dependência.¹⁹⁻²² A tolerância é atingida rapidamente nos consumidores de psicadélicos e não existem registos de síndromes de abstinência.²³ No entanto, ainda não existem dados suficientemente robustos para que estas substâncias transitem para classificações que permitam o seu uso clínico, sendo necessários mais estudos que incluam métodos objetivos de avaliação de comportamento aditivo e a definição de quais os grupos mais suscetíveis ao desenvolvimento de perturbações de abuso de substâncias.

Existe a preocupação de que o tratamento com recurso a psicadélicos possa espoletar

perturbações psicóticas. Nos estudos atuais, é frequente, a exclusão de doentes com história médica passada ou familiar de patologias como a perturbação afetiva bipolar, a esquizofrenia e outras perturbações do espectro psicótico. Em vez de potenciadores de psicose, a crença dos investigadores é de que os psicadélicos possam desmascarar uma perturbação em doentes com fatores de risco.²⁴ O desencadeamento de estados de elevada ansiedade ou *bad trip*, como são popularmente conhecidos, é outro dos riscos associados. Estas experiências negativas podem levar ao desenvolvimento de comportamentos autolesivos ou à persistência de sintomatologia paranóide ou depressiva. No entanto, o risco destes efeitos a longo prazo, é extremamente baixo quando o consumo dos psicadélicos ocorre num ambiente controlado e de suporte e quando os doentes são previamente preparados para a experiência com a substância.²⁵

Apesar do número exponencialmente crescente de estudos sobre a eficácia das diferentes substâncias psicadélicas nas mais variadas patologias psiquiátricas, existem algumas limitações presentes nos mesmos, como amostras frequentemente pequenas e não representativas, seleção de indivíduos não criteriosa que pode conduzir a vieses na interpretação dos resultados e inconsistências entre os mesmos, nomeadamente variabilidade das doses nas substâncias usadas. Alguns estudos apresentam ainda um design cruzado, o que impede a comparação de resultados no seguimento a longo prazo dos doentes.²⁶

Permanece, ainda, a questão sobre até que ponto os efeitos psicoativos e clínicos destas substâncias podem ser reprodutíveis entre indivíduos. Desde a primeira era dos psicadélicos, que foi levantada a hipótese de que os efeitos destas drogas dependem de variáveis como a personalidade, as expectativas e as intenções do indivíduo (*set*) e do ambiente físico e cultural onde a experiência ocorre (*setting*).²⁷ Simultaneamente, não está definido qual o melhor método de psicoterapia a aplicar aquando a preparação e administração das diferentes substâncias, permanecendo a dúvida de se o efeito clínico observado depende apenas da substância ou da psicoterapia juntamente com o consumo da mesma.²⁶ Estas questões relacionadas com a psicoterapia assistida por psicadélicos serão desenvolvidas com maior detalhe, nesta dissertação, no capítulo dedicado à discussão.

Assim, o presente trabalho pretende reunir a melhor evidência científica atual dentro da temática dos psicadélicos como novas estratégias de tratamento de doenças mentais. Ao longo do trabalho, a exposição do potencial clínico dos psicadélicos será segmentada por substância, com a inclusão dos mecanismos de ação já estabelecidos ou hipotéticos, dos

principais estudos com uma evidência científica forte a suportar aplicabilidade clínica, bem como das limitações dos mesmos, e de questões éticas inerentes ao uso destes compostos na prática médica.

Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, conduziu-se uma pesquisa e seleção de artigos científicos, com recurso à base de dados *Pubmed* e ao motor de busca *Google Scholar*, recorrendo à combinação da palavra-chave *psychiatry* com as palavras-chave *psychedelics*, *ketamine*, *esketamine*, *psilocybin*, *LSD*, *MDMA*, *ayahuasca* e *DMT*. A pesquisa incluiu, ainda, a palavra-chave *psychedelics-assisted psychotherapy*. Como critérios de inclusão, definiram-se as seguintes condições: estudos publicados entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2023 relativos ao uso de substâncias psicadélicas no tratamento de doenças psiquiátricas; artigos originais; ensaios clínicos em humanos; meta-análises; artigos em língua inglesa. Foram excluídos estudos realizados em modelos animais. A pesquisa resultou na análise de 67 artigos científicos, segmentados da seguinte forma:

- Cetamina/Escetamina: 20 artigos originais e 6 meta-análises.
- Psilocibina: 16 artigos originais.
- MDMA: 9 artigos originais e 2 meta-análises.
- LSD: 6 artigos originais e 1 meta-análise.
- Ayahuasca: 7 artigos originais.

Para uma correta perspetiva evolutiva da temática, compreensão de mecanismos de ação, determinação de perspetivas futuras de investigação e estabelecimento do atual estado destas terapêuticas na prática clínica, incluiu-se, adicionalmente, 37 artigos de revisão e 8 websites, dentro do mesmo intervalo temporal.

Desenvolvimento

Cetamina

Os principais psicofármacos utilizados no tratamento da perturbação depressiva major (PDM), nomeadamente, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), acarretam como um dos principais problemas, o tempo de latência de resposta clínica. Em média, é observada melhoria sintomática em 2 a 4 semanas e remissão entre as 6 e as 12 semanas.²⁸ Para além disso, mais de 60% dos doentes não atingem uma resposta clínica sustentada no tempo com um antidepressivo convencional e, cerca de um terço dos doentes não respondem a 2 ou mais antidepressivos de primeira linha, condição que, ainda que não consensual, define a resistência da depressão ao tratamento.²⁹ Surgiu, assim, a necessidade de encontrar novos compostos antidepressivos, sendo que, após mais de 20 anos de investigação, existe evidência científica robusta a suportar o efeito antidepressivo rápido da cetamina e da escetamina.^{30,31}

Os mecanismos de ação por detrás do efeito antidepressivo da cetamina ainda não estão totalmente estabelecidos. A neurotransmissão do glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do nosso organismo, parece encontrar-se desregulado em doentes com PDM.³² Pressupõe-se que, pelo menos parcialmente, os efeitos clínicos da cetamina se encontrem no antagonismo dos recetores NMDA, recetores do glutamato, que, ao serem inibidos, estimulam a sinaptogénese e a reversão de defeitos sinápticos causados pela depressão.³³

Uma meta-análise de 2016, mostrou que, os efeitos antidepressivos da cetamina intravenosa eram muito superiores aos observados noutros fármacos antagonistas dos recetores NMDA, sugerindo assim que este mecanismo não seria o único responsável pela eficácia clínica na depressão.³⁴ Outros alvos moleculares foram descritos como envolvidos, nomeadamente os recetores AMPA³⁵, também envolvidos na neurotransmissão glutamatérgica, e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), já comprovadamente implicado na neurofarmacologia dos antidepressivos monoaminérgicos.³⁶ Existe, ainda, evidência de que o agonismo da cetamina pelos recetores opióides possa estar implicado nos seus efeitos antidepressivos. Num ensaio clínico randomizado de 2019, foi mostrado que os efeitos da cetamina intravenosa eram atenuados quando os doentes recebiam previamente uma dose de naltrexona, um antagonista dos recetores opióides.³⁷

A cetamina é uma mistura racémica composta por dois enantiómeros, a R-cetamina

(arquetamina) e a S-cetamina (escetamina).³⁸ As formulações e vias de administração mais amplamente estudadas no tratamento da DRT são a cetamina, via endovenosa, em monoterapia ou juntamente com outros psicofármacos e a escetamina, via intranasal, em coadministração com um antidepressivo clássico recentemente iniciado.³⁹ A evidência atual é inconsistente no estabelecimento das eficácias comparadas dos dois compostos. Numa meta-análise de 2020, não foram encontradas diferenças significativas entre a cetamina endovenosa e a escetamina intranasal, no tratamento na DRT³¹, resultados inconsistentes com uma meta-análise do ano seguinte, que aponta para uma superioridade de eficácia da cetamina endovenosa.⁴⁰ A arquetamina foi inicialmente menos estudada devido à sua inferior afinidade pelos recetores NMDA. No entanto, existem estudos pré-clínicos e clínicos crescentes a mostrar que pode ter uma eficácia superior e menos efeitos adversos do que a cetamina e a escetamina.⁴¹ Estes achados vêm salientar a importância da compreensão dos mecanismos moleculares responsáveis por este efeito antidepressivo, uma vez que se torna cada vez mais evidente que o antagonismo NMDA não é suficiente para explicar a expressividade clínica dos resultados com esta substância e seus derivados.

O primeiro estudo a avaliar o efeito da administração de doses repetidas de cetamina endovenosa (0,5 mg/kg), em doentes com DRT, data de 2016. Os investigadores estudaram duas frequências semanais distintas durante quatro semanas. As taxas de resposta clínica foram ligeiramente superiores quando a administração ocorria 2 vezes por semana quando em comparação com a frequência de 3 vezes.⁴² Em relação à dose, a eficácia ótima parece encontrar-se entre 0,5 mg/kg e 1mg/kg, não existindo evidência de que doses inferiores tenham repercussão clínica e de que 1mg/kg seja superior a 0,5mg/kg.⁴³ O efeito dose-resposta foi também estudado no caso da escetamina, com eficácia superior para 84mg e progressivamente menor para as doses de 56 mg e 28 mg, com 2 administrações semanais.⁴⁴ O mesmo autor mostrou ainda que, doentes com DRT que obtiveram resultados clínicos significativos com escetamina intranasal, diminuía a sua probabilidade de recidiva, se fosse continuado o tratamento com esta substância.⁴⁵

A eficácia da cetamina parece estender-se para lá da depressão unipolar. Apesar dos dados ainda não serem robustos, esta substância parece ter efeitos antidepressivos em doentes com depressão bipolar. Estes resultados são particularmente relevantes, por existir um risco reduzido de viragem para episódios de mania e hipomania, apesar dos doentes se encontrarem concomitantemente tratados com estabilizadores de humor.⁴⁶ Um estudo retrospectivo de 2018, para além de ter apontado para o poder antidepressivo da cetamina

endovenosa em doentes com depressão ultrarresistente (considerada pelos autores como ausência de resposta a terapia farmacológica, psicoterapia e eletroconvulsivoterapia), sugere a depressão bipolar como preditor clínico de eficácia.⁴⁷

Um dos principais efeitos clínicos desta substância é a redução rápida da ideação suicida.⁴⁸ A evidência atual aponta para uma diminuição marcada da ideação suicida às 2, 4 e 24 horas após tratamento com cetamina e escetamina, em doentes com depressão unipolar e bipolar.⁴⁹ Persistem, no entanto, dúvidas acerca do prolongamento deste efeito no tempo. Num estudo randomizado de 2018, foi mostrado que os efeitos da escetamina intranasal ocorriam às 4 e às 24h após a intervenção. Os doentes receberam depois duas doses adicionais por semana, durante quatro semanas. Vinte e cinco dias após esta terapêutica contínua, não foram reportados resultados clinicamente significativos, o que aponta para o papel unicamente agudo, desta substância, na redução da ideação suicida.⁵⁰ O crescimento exponencial de resultados robustos, levou a que a FDA autorizasse a expansão do uso da escetamina intranasal para lá da DRT, indicando-a no tratamento de episódios agudos de ideação e comportamento suicida, em doentes com PDM.⁵¹

Recentemente, o potencial terapêutico desta substância tem vindo a ser estudado noutras patologias, nomeadamente, em perturbações do espectro ansioso. Em 2021, um estudo randomizado estudou os efeitos de 6 infusões de cetamina endovenosa (0,5mg/kg), ao longo de 2 semanas, em doentes com perturbação de stress pós-traumático (PSPT). Os resultados mostraram que 67% dos doentes tratados com cetamina responderam ao tratamento, comparando com 20% dos doentes que receberam placebo (midazolam), sendo que o tempo médio até à recidiva sintomática foi de 27,5 dias. Ainda que com uma amostra reduzida de apenas 30 indivíduos, este estudo representou a primeira evidência de eficácia da cetamina em doentes com PSPT.⁵² Alguns estudos preliminares apontam, ainda, para um potencial efeito terapêutico na perturbação de ansiedade social e na perturbação de ansiedade generalizada.^{53,54} Este conjunto de resultados, ainda que precoces, incentivam a continuidade da investigação sobre esta temática.

Os principais efeitos secundários agudos da cetamina pertencem ao foro psiquiátrico e hemodinâmico. Dissociação, despersonalização e desrealização constituem a sintomatologia psiquiátrica mais frequentemente citada em estudos, permanecendo a dúvida acerca da associação dos sintomas dissociativos com o potencial antidepressivo.^{37,55,56} No domínio hemodinâmico, foi reportado que, cerca de 44% dos doentes tratados com cetamina endovenosa, desenvolviam hipertensão de tratamento emergente (valores superiores a

165/100 mmHg) e que, apesar de representar frequentemente um fenômeno transiente, 12% dos doentes necessitaram de intervenção farmacológica. Os restantes efeitos mais frequentes incluem sonolência, tonturas e náuseas.⁵⁷ Existe ainda a preocupação sobre a replicação dos efeitos a longo prazo, presentes em consumidores crónicos recreativos de cetamina, nomeadamente distúrbios cognitivos e renais/urológicos, o que questiona o papel desta substância na terapêutica prolongada de doenças mentais.⁵⁸ Num estudo de 2020, não foram reportados efeitos adversos significativos no domínio cognitivo e urológico em doentes sob tratamento com escetamina intranasal durante 48 semanas.⁵⁹ A via intranasal e outras menos estudadas como a intramuscular, a oral e a subcutânea têm sido associadas a menos efeitos adversos quando em comparação com as infusões de cetamina endovenosa.⁶⁰ Por fim, persiste a questão inerente a todos os compostos psicadélicos sobre o risco de indução de estados psicóticos e do desenvolvimento de perturbação de abuso de substâncias. Doentes com história de psicose foram associados a um maior risco de sintomas dissociativos, mas não a eventos psicóticos.⁶¹ O agonismo pelos recetores opióides incrementa a preocupação sobre o potencial para o abuso e para fenómenos de *gateway*. No entanto, não houve relato de consumo de novas substâncias, após 48 semanas de tratamento com escetamina intranasal.⁵⁹

Apesar de já ser autorizado o seu uso clínico pelas entidades reguladoras, permanecem dúvidas sobre qual o papel da cetamina e dos seus derivados nos algoritmos de tratamento da DRT. Uma meta-análise de 2020 comparou os efeitos relativos de várias estratégias de tratamento da DRT, nomeadamente os antipsicóticos de 2ª geração e a cetamina/escetamina, sendo que as últimas se mostraram a estratégia terapêutica com maior probabilidade de sucesso.⁶² São, no entanto, necessários estudos randomizados que estudem a eficácia comparada destas substâncias com a de outras terapias farmacológicas ou invasivas, como a eletroconvulsivoterapia. Existe, ainda, necessidade de identificar populações de doentes com maior potencial de resposta ao tratamento. Estudos apontam para alguns fatores como preditores de boa resposta, nomeadamente, a obesidade⁶³, a história de trauma na infância⁶⁵ e a depressão bipolar⁴⁷, persistindo, no entanto, a carência de preditores mais objetivos, baseados em dados imagiológicos ou moleculares.

Apesar de uma grande parte dos estudos ter evidenciado apenas os efeitos de uma dose única de cetamina e das entidades reguladoras terem aprovado, apenas, a escetamina intranasal, atualmente, existe um uso clínico amplo da cetamina, com variações nas vias de administração e frequência. Um questionário de 2017, realizado nos EUA, pretendeu avaliar

o uso *off-label* da cetamina. Foi reportado que as patologias em tratamento, mais frequentes, eram a PDM (72%), a perturbação afetiva bipolar (15%) e a PSPT (6%). A via endovenosa era a mais utilizada (88%), seguida da oral (23%) e da intranasal (20%).⁶⁵ A agência europeia do medicamento (EMA) aprovou, em 2019, o uso da escetamina intranasal no tratamento da DRT.⁶⁶ Em Portugal, não existe ainda parecer da INFARMED sobre a cetamina endovenosa, pelo que o uso da mesma ocorre em *off-label*, em hospitais públicos e clínicas privadas.⁶⁷⁻⁶⁹

Ainda não existe evidência científica suficiente sobre os efeitos da cetamina a longo prazo, isto é, tratamentos de duração superior a um ano, apesar do número crescente de estudos.⁷⁰ É assim requerida mais investigação sobre este tópico. De um modo global, as questões mais carentes de resposta encontram-se no estabelecimento da eficácia comparativa das várias vias de administração, e destas com outras terapêuticas de segunda linha para a DRT, na definição de biomarcadores preditivos de resposta clínica, no estudo aprofundado de derivados com um elevado potencial clínico, como é o caso da arcetamina, e na investigação de outras possíveis indicações clínicas, como no tratamento de perturbações de abuso de substâncias.⁷¹ Por fim, é de elevada relevância a determinação de medidas que potenciem o efeito clínico da cetamina, nomeadamente, definir os modelos de psicoterapia mais eficazes no tratamento com essa substância.⁷²

Psilocibina

A psilocibina é o principal composto psicoativo presente em centenas de diferentes espécies de cogumelos, sendo classicamente descrita como presente no género *Psilocybe*.⁷³ São utilizados há milhares de anos em cerimónias religiosas e espirituais em culturas do velho mundo.⁷⁴ O seu principal composto ativo, a psilocibina, é obtido através da fosforilação da psilocibina na mucosa intestinal.⁷⁵ O consumo de doses entre 0,3 e 0,6 mg/kg desencadeia um conjunto de efeitos alucinógenos, semelhantes aos demais compostos psicadélicos, que incluem alterações no domínio da perceção sensorial, estados de despersonalização e desrealização, euforia e a atribuição de significado espiritual à experiência, com uma duração entre 3 e 6 horas.⁷⁶ Tem vindo a ser uma das substâncias psicadélicas mais estudadas para fins terapêuticos devido ao seu baixo potencial para o abuso e ao seu perfil de segurança favorável.⁷⁷ Os principais ensaios clínicos debruçam-se sobre o potencial terapêutico na PDM e DRT, nas perturbações do humor relacionadas com o fim de vida e nas perturbações de abuso de álcool e tabaco. O número crescente de estudos levou a que a FDA, em 2019,

intitulasse o tratamento com psilocibina para a DRT como *breakthrough therapy*, o que significa que a evidência clínica preliminar aponta para a existência de benefício sobre outras terapêuticas já aprovadas para a doença.⁷⁸ No presente ano, a Austrália tornou-se o primeiro país do mundo a permitir que psiquiatras prescrevessem a psilocibina como tratamento para a DRT.⁷⁹

O principal mecanismo neurobiológico responsável pelo efeito psicadélico da psilocibina encontra-se no agonismo pelos recetores da serotonina 5-HT_{2A}, especificamente relatado como essencial no desenvolvimento de fenómenos de alucinações visuais.⁸⁰ No entanto, permanece por estabelecer, o exato mecanismo responsável pelos efeitos antidepressivos desta substância. Existe evidência de que o agonismo pelos recetores 5-HT_{2A} está associado a fenómenos de neuroplasticidade, o que vai de encontro a algumas teorias fisiopatológicas da PDM, que defendem que se possa tratar de um distúrbio em fenómenos desta natureza.⁸¹ Estudos de neuroimagem mostraram que a psilocibina é capaz de reduzir seletivamente a atividade da *default mode network* (DMN), uma rede cortical envolvida em processos de autoconsciência e que se encontra com atividade aumentada em patologias psiquiátricas como a PDM. A psilocibina parece, então, ser capaz de eliminar e recompor processos cerebrais responsáveis pelo desenvolvimento de pensamentos do foro depressivo.⁹ Este aparente mecanismo de *reset* cerebral foi, recentemente, evidenciado num estudo de neuroimagem funcional, que mostrou que a desintegração que ocorre imediatamente após o tratamento com psilocibina é seguida de uma reintegração e aumento na atividade da DMN. O mesmo estudo mostrou, ainda, que o nível de redução da atividade na amígdala se relaciona com a redução da sintomatologia depressiva.⁸²

Em indivíduos saudáveis, a psilocibina é capaz de induzir uma sensação de bem-estar e de satisfação global com a vida. Um estudo de 2022, analisou a relação entre a experiência mística ocorrida aquando da toma da psilocibina e os efeitos positivos encontrados nos indivíduos, 3 meses depois do consumo da substância. Os autores concluíram que a intensidade da experiência mística se relaciona diretamente com os efeitos positivos duradouros nos indivíduos e que o conteúdo da própria experiência pode ter importância nos resultados.⁸³ Estes achados não vão de encontro de um estudo de 2018, que relatou que os efeitos positivos da psilocibina, 30 dias após o seu consumo, tinham uma relação independente com a intensidade da experiência mística.⁸⁴ Importante realçar que se tratam de estudos com inúmeras limitações, nomeadamente com amostras muito reduzidas de indivíduos e que são necessários réplicas em maior escala para que conclusões mais robustas

se tirem acerca da relação entre estas duas variáveis.

O potencial terapêutico da psilocibina tem vindo a ser estudado principalmente em doentes com PDM e DRT. Em 2016, um estudo piloto pretendeu estudar a viabilidade da psilocibina em doentes com DRT, com intuito de potenciar a realização de ensaios randomizados em maior escala. Apesar de se tratar de um estudo com uma amostra reduzida de 12 pacientes e de não ser um estudo randomizado com dupla-ocultação, o mesmo apontou para a segurança desta substância e para uma eficácia relevante, com 67% dos indivíduos a obterem resposta clínica uma semana após o tratamento e 58% dos mesmos com uma remissão mantida três meses depois.⁸⁵ Os mesmos autores, um ano mais tarde, reforçaram estes resultados com um novo estudo semelhante, que apontou para que o efeito antidepressivo se pode prolongar até aos 6 meses após o tratamento.⁸⁶

Em 2021, um estudo randomizado reforçou a segurança e eficácia da psilocibina (71% de resposta clínica, 4 semanas após o tratamento), em doentes com PDM. Apesar disto, este estudo continuava a apresentar inúmeras limitações, nomeadamente o reduzido tamanho da amostra e a ausência de controlo com placebo.⁸⁷ A eficácia antidepressiva da psilocibina foi comparada com a do escitalopram, um ISRS, num ensaio randomizado de 2021, em doentes com PDM. Não foram encontradas diferenças significativas entre as duas substâncias nos indicadores primários, mas os indicadores secundários favoreceram a psilocibina. No entanto, o estudo apresentava algumas limitações, nomeadamente, o facto de não ter sido considerado o tempo necessário até que os efeitos clínicos do escitalopram se tornem evidentes. Assim, as 6 semanas usadas no estudo podem não ter sido suficientes.⁸⁸

Mais recentemente, o maior ensaio clínico randomizado já realizado com psilocibina (amostra de 233 doentes com DRT), mostrou que o efeito antidepressivo desta substância ocorria com 1 dose única e elevada (25mg) de psilocibina, mas não com uma dose baixa (10 mg).⁸⁹ No presente ano de 2022, foi publicado o primeiro ensaio clínico randomizado controlado com placebo, que estudou os efeitos de uma dose única moderada de psilocibina. A maioria dos ensaios prévios recaíram apenas sobre doses elevadas (>20mg) ou baixas (10mg). O estudo revelou que uma dose moderada de psilocibina é capaz de reduzir a sintomatologia depressiva dos doentes com PDM durante pelo menos 2 semanas. Estes achados são de particular relevância porque doses menos elevadas estão associados a menos efeitos adversos, apesar destes serem frequentemente transientes e ligeiros.⁹⁰

A psilocibina parece, ainda, ter o seu potencial terapêutico alargado a outras condições

psiquiátricas. Em doentes com neoplasias em estadio avançado e sintomatologia depressiva e/ou ansiosa relacionados com a doença, uma dose única de psilocibina é capaz de reduzir rapidamente os sintomas destes doentes, com uma sustentação de resposta aos 6 meses após o tratamento. Os doentes relataram melhorias na satisfação com a vida, uma atitude diferente perante a morte e uma sensação global de bem-estar, havendo uma relação entre a intensidade da experiência mística e o efeito terapêutico.^{91,92} Existe ainda evidência muito preliminar sobre o potencial da psilocibina como tratamento de perturbações de abuso de substâncias, nomeadamente tabaco e álcool.⁹³⁻⁹⁵ No entanto, até à data, nenhum ensaio clínico randomizado foi publicado.

Os ensaios clínicos com a psilocibina (e os psicadélicos clássicos em geral) carregam com eles características que complicam a interpretação dos resultados. Uma das principais críticas é a seleção de doentes que muitas vezes exclui indivíduos com outras comorbilidades psiquiátricas, não sendo clara a interação que a substância possa ter com outros fármacos, que frequentemente os doentes com PDM necessitam. Além disso, a população em estudo inclui, maioritariamente, indivíduos com alto nível educacional e a viver nos grandes centros urbanos, o que não reflete a realidade da população afetada por PDM.⁹⁶ Outra questão muito levantada junto destes estudos centra-se em como gerir as expectativas dos doentes (muito influenciadas pela cobertura mediática atual da eficácia desta terapêutica) e em como garantir a ocultação, uma vez que os efeitos alucinógenos sentidos pelos doentes tornam óbvio que os mesmos não receberam o placebo. Uma das soluções para este problema, e que já começa a ser utilizada em estudos mais recentes, encontra-se no recurso a placebos ativos, nomeadamente doses mais baixas da substância ou outros compostos com efeitos psicoativos, principalmente em doentes que nunca tenham tido contacto com a substância em estudo.⁹⁷

Assim, a investigação futura deve-se focar na realização de mais ensaios clínicos randomizados controlados com placebo e em dupla-ocultação, de modo a mitigar fatores confundidores e enviesamentos. Deve, ainda, ser estabelecida a dose com a melhor resposta clínica, bem como o real papel da psicoterapia nesta terapêutica. Por fim, a promoção junto dos media deve ser acautelada, de modo a evitar o autoconsumo de psilocibina para fins terapêuticos e a controlar os efeitos das expectativas dos doentes.

MDMA

Inicialmente desenvolvido para atuar como anticoagulante, o MDMA (3,4-Metilenodioxianfetamina) pertence ao grupo das feniletilaminas, partilhando semelhanças estruturais com as metanfetaminas e com a mescalina. Assim, combina os efeitos catecolaminérgicos das metanfetaminas com os efeitos serotoninérgicos mais marcados dos psicadélicos clássicos, constituindo uma substância única do grupo dos empatogénicos, muito usada de forma recreativa, um pouco por todo o mundo.¹² Em indivíduos saudáveis, o MDMA é capaz de levar a estados de euforia e de elevação do humor, diminuir a ansiedade social, promover sentimentos de autenticidade e aumentar a confiança e bem-estar, traduzindo o que pode ser denominado de síndrome pró-social.^{98,99} O estudo do seu potencial terapêutico tem recaído principalmente na perturbação do stress pós-traumático (PSPT), com a realização de mais de uma dezena de ensaios clínicos sobre a temática, o que levou a que a FDA designasse a psicoterapia assistida por MDMA, como *breakthrough therapy*, em 2017.^{100,101} Juntamente com a psilocibina, teve aprovação para uso clínico, na Austrália, em 2023.⁷⁹

A PSPT é uma doença mental relacionada com eventos traumáticos e de elevado stress, como abusos sexuais e situações de elevada violência. Caracteriza-se pela presença de um evento inicial percecionado como ameaçador para o doente ou para alguém próximo do mesmo e que leva ao desenvolvimento de sintomas específicos, tais como respostas fisiológicas e de stress excessivas a estímulos que simbolizem o evento inicial, comportamentos de evicção e reações dissociativas de revivência do evento, como *flashbacks* ou pesadelos.¹⁰² Estima-se que apenas 50% dos doentes atinjam remissão sintomática na ausência de tratamento.¹⁰³ No grupo de doentes que recorrem a tratamentos com evidência estabelecida, nomeadamente a terapia de exposição ou a terapia cognitivo-comportamental (TCC) com ou sem psicofarmacologia associada, a sintomatologia pode persistir durante anos, o que constitui a resistência da PSPT ao tratamento, condição ainda definida com ambiguidade na literatura.¹⁰⁴ O interesse clínico do MDMA no tratamento da PSPT teve início na década de 70, tendo sido recapitulado de forma exponencial no presente século. Os seus efeitos empatogénicos e pró-sociais têm origem na modulação dos neurotransmissores monoaminérgicos, mas também no aumento das concentrações séricas de hormonas como a oxitocina e a prolactina. Assim, acredita-se que esta substância seja capaz de modular as respostas ansiogénicas associadas ao trauma, ao permitir o acesso e processamento destas memórias, potenciando assim o efeito das intervenções psicoterapêuticas.¹⁰⁵

O primeiro ensaio clínico randomizado e controlado com placebo (inativo), focado nesta temática, data de 2011. O estudo demonstrou a segurança do MDMA como adjuvante na psicoterapia no tratamento da PSPT, para além de ter constituído evidência clínica preliminar da sua eficácia, com taxas de remissão de 83% no grupo do tratamento ativo contra 25% do grupo do placebo.¹⁰⁶ Com a mesma amostra, os autores realizaram um estudo de *follow-up*, que mostrou que o efeito da psicoterapia assistida por MDMA se prolongava no tempo e que esta terapêutica não se associava a um maior risco de dependência.¹⁰⁷ Vários estudos com amostras reduzidas foram realizados nos últimos anos, o que contribuiu para o aumento crescente da evidência de eficácia desta terapia na PSPT e permitiu a realização do primeiro ensaio clínico de fase 3.¹⁰⁰ Em 2021, este ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado com placebo, mostrou que a psicoterapia assistida por MDMA foi superior à psicoterapia assistida por placebo, na redução da sintomatologia e impacto funcional da PSPT. Este estudo incluiu doentes com outras comorbilidades psiquiátricas, nomeadamente PDM e perturbações do abuso de álcool e substâncias, tendo esta terapia se revelado igualmente segura e eficaz nestes grupos. Para além disso, o MDMA não induziu efeitos adversos graves, nem aumentou o risco suicidário.^{105,108}

O potencial clínico do MDMA tem vindo a ser estudado para além do PSPT, ainda que com evidência muito preliminar. Uma análise com a mesma amostra do primeiro ensaio clínico de fase 3, mostrou que a psicoterapia assistida por MDMA se associou a um menor risco de consumo de álcool.¹⁰⁹ O primeiro ensaio clínico a sustentar a segurança e tolerabilidade desta terapia em doentes com perturbação do uso do álcool data de 2021, tendo mostrado, ainda, uma redução na quantidade de álcool consumida, o que suporta a necessidade de prosseguir com investigação sobre esta temática.¹¹⁰ Recentemente, foram realizados dois ensaios clínicos piloto que incidiram na avaliação da redução da ansiedade social em indivíduos com perturbação do espectro do autismo e na redução da sintomatologia ansiosa em pacientes com doença terminal. Ambos os estudos mostraram segurança da terapêutica e apresentaram resultados preliminares que potenciam a realização de estudos em maior escala.^{111,112}

Apesar do número elevado de estudos, permanecem por responder algumas questões relevantes. Uma delas recai sobre o risco suicidário, que apesar do maior ensaio clínico não ter evidenciado um aumento, continua a constituir preocupações aos investigadores. Numa análise de ensaios clínicos de fase 2, durante a terapêutica, a ideação suicida aumentou de forma transitória nos doentes do grupo do tratamento com MDMA, permanecendo dúvidas

se este aumento se deveu ao processo psicoterapêutico, à substância ou a características aleatórias do grupo. Outra questão recai sobre a dose da substância, uma vez que os efeitos clínicos de 75mg parecem semelhantes aos de 125mg, apesar de os efeitos somáticos serem mais prevalentes em doses inferiores.¹⁰⁰ Portanto, é importante a realização de estudos que comparem a eficácia e segurança de diferentes doses, de modo a estabelecer corretamente o tratamento mais seguro para os doentes. Por fim, o efeito terapêutico da psicoterapia assistida por MDMA parece resultar da interação entre os efeitos fisiológicos da substância, o *set* e o *setting*. É, assim, importante, que a comunicação sobre estes resultados investigacionais seja clara sobre o conceito de psicoterapia assistida e que os media evitem títulos sensacionalistas onde apenas incluam o MDMA, por poder distorcer a opinião pública e levar a um aumento do autoconsumo desta substância em ambientes não controlados.¹¹³

LSD

Membro do grupo dos psicadélicos clássicos, o LSD partilha semelhanças químicas estruturais com a psilocibina e o DMT.¹¹⁴ É a substância mais associada aos movimentos de contracultura que surgiram nos anos 60, o que provavelmente ainda contribui para a dificuldade inerente à autorização de ensaios clínicos em humanos.^{3,4} Os seus efeitos psicadélicos incluem alucinações visuais, euforia, delírios, alterações na interpretação de objetos, pessoas e relações e o enfraquecimento na identificação do ego, mas também a promoção de estados de empatia e sociabilidade.^{115,116} O agonismo parcial pelos recetores serotoninérgicos constitui o seu mecanismo de ação central, sendo o mais potente agonista dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A} dentro das substâncias psicadélicas do seu grupo.¹¹⁷ Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose moderada de LSD (200 microgramas) levou a uma elevação do humor, sensação global de bem-estar e atribuição subjetiva de significado profundo à experiência, sendo que estes efeitos foram mantidos 12 meses após o consumo da substância.¹¹⁸ Uma meta-análise de 2021 reforçou estes resultados, promovendo mais investigação sobre o potencial papel do LSD na psicoterapia assistida por psicadélicos.¹¹⁹ O LSD tem tido, ainda, alguma cobertura mediática, por alegadamente ser capaz de promover o bem-estar e melhorar a performance cognitiva, quando consumido regularmente em doses reduzidas, prática conhecida como *microdosing*. Não existe, no entanto, evidência científica que suporte estes efeitos e existem alguns achados preliminares que sugerem que estes são fruto do efeito placebo.¹²⁰

A maioria dos ensaios clínicos presentes na literatura foram realizados entre a década de 50 e a década de 70. A investigação recaiu sobre o potencial clínico do LSD em patologias como a perturbação do uso do álcool e as perturbações do humor relacionadas com a doença terminal. A primeira revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados sobre o papel terapêutico desta substância data de 2020. Foram analisados 11 estudos, num total de 567 doentes e, apesar da heterogeneidade no desenho dos estudos, os autores evidenciaram o potencial clínico do LSD, com realce para a robustez dos dados no tratamento do alcoolismo, destacando a necessidade de realizar estudos à luz dos padrões contemporâneos.¹²¹ Na presente década, a investigação clínica tem ocorrido na Suíça, com o primeiro ensaio clínico contemporâneo randomizado duplo-cego e controlado por placebo ativo (20 microgramas de LSD) a ocorrer em 2014. O estudo teve como principal objetivo validar achados de estudos anteriores com recurso a metodologia contemporânea de investigação. Os resultados mostraram que não ocorreram efeitos adversos severos com o consumo de 200 microgramas da substância e constituíram evidência preliminar de que a psicoterapia assistida por LSD é capaz de reduzir a ansiedade relacionada com o diagnóstico de doença terminal. O estudo indicou, ainda, que uma dose de 20 microgramas não se mostrou suficiente para que a incerteza sobre o tratamento administrado fosse alcançada.¹²²

Os mesmos autores publicaram, em 2023, um estudo de maior escala para reafirmar os seus achados, alargando a amostra para doentes com perturbações de ansiedade, com ou sem diagnóstico de doença terminal. Os resultados mostraram que as administrações de LSD, durante 2 sessões de psicoterapia, originavam redução de ansiedade, mas também de sintomatologia depressiva comórbida, com uma duração no efeito de até 16 semanas. Uma das principais limitações do estudo voltou a recair sobre o controlo com placebo, sendo que os autores, neste caso, recorreram a um placebo inativo, falhando a ocultação.¹²⁴ Este continua a ser um dos principais problemas apontados junto dos estudos com o LSD e com os psicadélicos em geral, existindo autores que recorrem a substâncias psicoativas como controlo, sejam elas doses inferiores da própria substância ou outros compostos mimetizadores como a niacina, permanecendo por estabelecer qual a melhor estratégia para garantir a dupla-ocultação. No entanto, aquilo que mais provavelmente contribui, atualmente, para o número tão reduzido de ensaios clínicos com LSD, comparando com os existentes sobre a psilocibina, é o estigma inerente a esta substância, o que complica a aprovação destes estudos por comissões de ética, um pouco por todo o mundo.¹²³

Ayahuasca

A ayahuasca é uma bebida ritualística usada há centenas de anos em comunidades indígenas na América do Sul e atualmente consumida globalmente em várias comunidades religiosas. É composta pela mistura de várias plantas, nomeadamente *Psychotria viridis* ou *Diplopterys cabrerana*, compostas por dimetiltriptamina (DMT) e *Banisteriopsis caapi*, composta por alcalóides β -carbolínicos, que atuam como inibidores da monoamina oxidase (IMAOs). Integrante do grupo dos psicadélicos clássicos, o DMT tem como principal mecanismo de ação o agonismo não seletivo dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, tendo ainda afinidade para outros recetores da serotonina, dopamina e acetilcolina. Existe, no corpo humano, em quantidades residuais, no entanto, ainda não estão estabelecidas as suas propriedades neuroquímicas endógenas. Quando ingerido oralmente, o DMT não tem atividade biológica. Assim, os alcalóides β -carbolínicos existentes na ayahuasca, ao atuarem como IMAOs, impedem a degradação do DMT e permitem que este estabeleça o seu efeito, aproximadamente 20 minutos após a ingestão.¹²⁴⁻¹²⁶ Os efeitos da ayahuasca são semelhantes aos demais psicadélicos clássicos e os efeitos adversos mais frequentes são do foro gastrointestinal, nomeadamente náuseas, vômitos e diarreia aguda, muitas vezes interpretados, em contexto ritualístico, como parte de um processo purificador.^{125,127} Apesar do número limitado de estudos, a ayahuasca parece ser uma substância segura, com um reduzido risco predisponente para episódios psicóticos, comportamentos aditivos e síndrome de abstinência.^{128,129}

Atualmente, existem dados poucos robustos sobre o potencial terapêutico da ayahuasca, com uma parte significativa da investigação a centrar-se em ensaios de observação naturalista.^{130,131} Dois ensaios clínicos *open-label*, com amostras de 6 e de 17 indivíduos com PDM, sugeriram um efeito antidepressivo rápido e com uma duração de até 21 dias.^{132,133} Adicionalmente, uma análise secundária de um destes ensaios, apontou para uma redução rápida do risco de suicídio em doentes com PDM.¹³⁴ Em 2019, foi publicado o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado com placebo, com uma amostra de 29 doentes com diagnóstico de DRT. Os resultados apontaram para um efeito antidepressivo da ayahuasca às 24 horas após o tratamento, mantendo-se no segundo e sétimo dia. Os autores compararam estes efeitos aos observáveis com a cetamina e a escetamina, no entanto, foi observado um forte efeito placebo no presente estudo.¹³⁵ Um dos pontos diferenciadores do estudo, foi a quantificação das concentrações dos diferentes compostos na mistura utilizada, sendo essenciais mais estudos que incorporem esta análise. Para além disso, são necessários

ensaios clínicos com amostras mais significativas, desenhos apropriados e realizados em ambiente controlado, de modo a reduzir enviesamentos muitas vezes presentes em estudos de observação naturalista.

Discussão

Com o objetivo primordial de estabelecer o potencial clínico das substâncias psicadélicas no domínio das doenças mentais, os resultados do presente trabalho sugerem evidência científica sólida a suportar a eficácia da cetamina e da escetamina no tratamento da DRT. Com menos estudos existentes, mas ainda com uma robustez significativa, os resultados apontam, ainda, para a aplicabilidade clínica da psilocibina no tratamento da PDM e DRT e do MDMA no tratamento da PSPT. A existência de pouca investigação no presente século e a falta de qualidade dos estudos realizados, tornam a evidência atualmente existente, sobre o potencial clínico do LSD e da ayahuasca, menos forte. Uma visão global destes resultados pode ser observada, em apêndice, na Tabela I, onde se encontram reunidos os principais ensaios clínicos e meta-análises reunidos no presente trabalho. Assim, as substâncias psicadélicas parecem capazes de apresentar eficácia clínica de forma rápida, constituindo alternativas terapêuticas em doentes muitas vezes considerados resistentes aos tratamentos. Estes resultados são de particular importância por permitirem evitar situações potencialmente graves, como é o caso do comportamento suicidário, sem a necessidade de tratamentos farmacológicos e psicoterapêuticos, que frequentemente necessitam de meses até que seja atingida a remissão sintomática.

Já realçada ao longo do trabalho, uma das questões centrais na temática dos psicadélicos na psiquiatria, encontra-se no estabelecimento do papel relativo das diferentes componentes envolvidas na psicoterapia assistida por psicadélicos. De um modo global, esta intervenção divide-se em três fases. A primeira, sessão preparatória, inclui a exploração da história médica e pessoal do doente, a preparação do mesmo para os efeitos alucinogénios da substância, o desenvolvimento de uma relação de confiança com os terapeutas e a exploração das necessidades e crenças do doente sobre a terapia, sendo este ponto considerado crítico para atingir o efeito terapêutico desejado. A segunda fase consiste na administração da substância, num ambiente familiar para o doente. O papel dos terapeutas nesta fase centra-se no estabelecimento de sentimentos de segurança e confiança, que permitam a máxima abertura do doente à experiência. É solicitado ao doente que foque a sua atenção na sua própria experiência interna e o terapeuta deve manter uma abordagem

focada, principalmente, no suporte.⁷² A música parece ter um papel preponderante no efeito terapêutico, sendo frequentemente introduzida na sessão.¹³⁶ Por fim, realiza-se uma sessão de integração, com o objetivo principal de atribuir significado a conteúdos vivenciados durante a experiência, sendo frequentemente integrados elementos de diferentes técnicas de psicoterapia.⁷²

É relativamente unânime dentro da literatura existente, que os efeitos benéficos da psicoterapia assistida por psicadélicos não podem ser unicamente atribuídos aos efeitos neurobiológicos da substância. Alguns autores defendem, até, que a experiência subjetiva do doente e a atribuição de significado à mesma, são o principal responsável pelas respostas clínicas observadas.¹³⁷ Uma grande parte dos estudos recorre a escalas já validadas, como o caso da MEQ (*Mystical Experience Questionnaire*), para avaliar a presença e intensidade da experiência mística com estas substâncias. São, no entanto, necessárias novas formas de avaliação destas experiências, uma vez que estas escalas não são capazes de as caracterizar adequadamente, tornando-se difícil compreender o conteúdo das mesmas e, assim, avaliar a relação causal que este tipo de experiências desempenha dentro da psicoterapia assistida por psicadélicos.¹³⁸

Ao longo do trabalho, foram ainda destacadas as principais questões carentes de investigação. De um modo sumário, a investigação futura deve centrar-se em colmatar problemas inerentes à investigação nesta área, nomeadamente as dificuldades na ocultação, a falta de dados sobre os efeitos a longo-prazo, a exclusão de doentes com história familiar de eventos psicóticos e com comorbilidades psiquiátricas e a inclusão de doentes com características sociodemográficas pouco diversas, o que limita a aplicabilidade na prática médica e a compreensão de possíveis interações farmacológicas.¹³⁹ Com a aprovação destas terapias pelas entidades reguladoras, surge a preocupação de que todos os requisitos presentes nos ensaios clínicos, nomeadamente a criteriosa seleção de doentes e a atenção detalhada ao *set* e *setting*, sejam de difícil incorporação na prática médica.

Possivelmente, muito do potencial destas substâncias está ainda por instituir. Os resultados positivos, evidenciados nos ensaios clínicos contemporâneos, têm vindo a potenciar investigação sobre outras substâncias, nomeadamente, a ibogaína.¹⁴⁰ Várias são as patologias psiquiátricas em que os psicadélicos podem desempenhar um papel terapêutico e esta nova era na investigação psiquiátrica, deve prosseguir com a busca por novas soluções para doenças, muitas vezes, de difícil manuseamento. Estas substâncias podem, ainda, ser capazes de desvendar mecanismos fisiopatológicos de diversas patologias e ajudar no

desenvolvimento de novos alvos moleculares. Devem, claro, ser acautelados os riscos inerentes ao uso dos psicadélicos, nomeadamente a potenciação do seu uso de modo recreativo e fora de ambientes controlados.

Apêndice

Tabela I – Sumário dos principais ensaios clínicos e meta-análises, recolhidos na presente dissertação, que sustentam o potencial clínico das substâncias psicadélicas. Não inclui estudos realizados em indivíduos saudáveis e apenas é referido o primeiro autor do artigo.

Substância	Investigador e Ano	Tipo de Estudo	Amostra e Patologia	Resultados
Cetamina EV	Zarate et al., 2012	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	15 indivíduos com Depressão Bipolar	Sugerem efeito antidepressivo rápido com uma infusão de cetamina, juntamente com uma redução da ideação suicida.
Cetamina EV	Singh et al., 2016	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	64 indivíduos com Depressão Resistente ao Tratamento	A administração de 0,5mg/kg de cetamina 2x ou 3x por semana reproduz um efeito antidepressivo significativo durante 15 dias.
Cetamina EV	Taylor et al., 2017	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	18 indivíduos com Perturbação da Ansiedade Social	A infusão de cetamina aumenta a probabilidade de resposta ao tratamento nas primeiras duas semanas após o tratamento.
Cetamina EV	Fava et al., 2018	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	99 indivíduos com Depressão Resistente ao Tratamento	Sugerem evidência de eficácia nas doses 0,5mg/kg e 1 mg/kg de cetamina EV como tratamento da DRT.
Cetamina EV	Domany et al., 2019	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	18 indivíduos com Depressão e Ideação Suicida	Mostraram segurança e eficácia na redução rápida da ideação suicida, suportando investigação em maior escala.
Cetamina EV	Dakwar et al., 2019	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	55 indivíduos com Perturbação do Uso da Cocaína	Uma infusão única de cetamina combinada com TCC baseada em <i>mindfulness</i> , promoveu a abstinência e diminuiu o risco de recaída.

Cetamina EV	Marcantoni et al., 2020	Revisão sistemática e meta-análise	28 estudos em doentes com Depressão Resistente ao Tratamento	Suportam o uso da cetamina na redução rápida de sintomatologia depressiva.
Cetamina EV	Glue et al., 2020	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	12 indivíduos com Perturbações da Ansiedade	Revelaram evidência preliminar de que a cetamina pode diminuir rapidamente os níveis de ansiedade, promovendo mais investigação sobre a temática.
Cetamina EV	Feder et al., 2021	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	30 indivíduos com Perturbação do Stress Pós-traumático	Constituíram a primeira evidência de que o uso de repetidas infusões de cetamina é capaz de reduzir a severidade dos sintomas da PTSD.
Escetamina IN	Canuso et al., 2018	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	68 indivíduos com Perturbação Depressiva Major	Suportam os efeitos rápidos antidepressivos e de redução do risco suicidário da escetamina IN.
Escetamina IN	Daly et al., 2018	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	67 indivíduos com Depressão Resistente ao Tratamento	Suportam o efeito antidepressivo rápido da escetamina IN em conjunto com antidepressivo oral.
Escetamina IN	Daly et al., 2019	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	297 indivíduos com Depressão Resistente ao Tratamento	Em doentes que obtiveram remissão sintomática previamente com escetamina IN, a continuação do tratamento em conjunto com antidepressivo oral, reduz as taxas de recaída.
Cetamina e Escetamina (EV, IN e oral)	McIntyre et al. 2020	Meta-análise	25 estudos em doentes com Depressão Resistente ao Tratamento	Suportam o uso da cetamina/escetamina via EV e IN na redução rápida de sintomatologia depressiva. Sem conclusões sobre eficácia relativa de cada formulação e via.

Cetamina EV e Escetamina IN	Xiong et al., 2021	Revisão sistemática e meta-análise	9 estudos em indivíduos com Depressão Uni e Bipolar	Sugerem que as duas substâncias se associam a uma redução robusta do risco suicidário às 2h, 4h e 24h após o tratamento.
Cetamina EV e Escetamina IN	Bahji et al., 2021	Revisão sistemática e meta-análise	24 estudos em indivíduos com Depressão Unipolar ou Bipolar	Apontam para superioridade de eficácia da cetamina intravenosa no tratamento da sintomatologia depressiva.
Psilocibina	Griffiths et al., 2016	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	51 indivíduos com Diagnóstico de Neoplasia em Fase Terminal	Sugerem a redução da sintomatologia depressiva e ansiosa, bem como a sustentação destes efeitos 6 meses após a terapêutica.
Psilocibina	Ross et al., 2016	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	29 indivíduos com sintomatologia depressiva e ansiosa relacionada com diagnóstico de neoplasia	Sugerem o efeito antidepressivo e ansiolítico da psilocibina, bem como o aumento global da satisfação com a vida. Os efeitos prolongam-se aos 6.5 meses após a terapêutica.
Psilocibina	Davis et al., 2021	Ensaio clínico randomizado não controlado com placebo	27 indivíduos com Perturbação Depressiva Major	Reforçaram a segurança da substância e sugeriram redução da sintomatologia depressiva, promovendo a realização de ensaios clínicos de melhor qualidade.
Psilocibina	Carhart- Harris et al., 2021	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	59 indivíduos com Perturbação Depressiva Major	Não foram encontradas diferenças significativas entre o escitalopram e a psilocibina nos indicadores primários, mas os indicadores secundários favoreceram a psilocibina.

Psilocibina	Goodwin et al., 2022	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	79 indivíduos com Depressão Resistente ao Tratamento	Uma dose única de 25mg, mas não de 10mg, levou a redução significativa da sintomatologia depressiva durante 3 semanas, quando comparado com o placebo (1mg).
Psilocibina	von Rotz et al., 2023	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	52 indivíduos com Perturbação Depressiva Major	Sugerem que uma dose única e moderada (0,215mg/kg) reduz significativamente a sintomatologia depressiva, sem efeitos adversos severos.
MDMA	Mithoefer et al., 2011	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	20 indivíduos com Perturbação do Stress Pós-Traumático	Suportam a segurança da substância neste grupo de doentes e apontam para a eficácia no tratamento da PSPT.
MDMA	Mithoefer et al., 2016	<i>Follow-up</i> de um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	19 indivíduos com Perturbação do Stress Pós-Traumático	Suportam o prolongamento dos efeitos da psicoterapia assistida por MDMA no tempo.
MDMA	Danforth et al., 2018	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	12 indivíduos com Perturbação do Espetro do Autismo e Ansiedade Social	Mostraram redução rápida e com prolongamento no tempo da sintomatologia ansiosa neste grupo de doentes, suportando a necessidade de investigação com amostras superiores.
MDMA	Wolfson et al., 2020	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	18 indivíduos com Ansiedade relacionada com Doença Terminal	Mostraram a segurança da terapia e potenciam investigação em maior escala em indivíduos com este diagnóstico.
MDMA	Illingworth et al., 2021	Revisão sistemática e meta-análise	4 ensaios clínicos em indivíduos com Perturbação do Stress Pós-Traumático	Sugerem eficácia clínica da psicoterapia assistida por MDMA em doentes com PSPT resistente ao tratamento e suportam a segurança física e cognitiva da substância.

MDMA	Mitchell et al., 2021	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	90 indivíduos com Perturbação do Stress Pós-Traumático	Mostram que a psicoterapia assistida por MDMA é eficaz no tratamento da PSPT, mesmo em doentes com comorbilidades psiquiátricas importantes.
MDMA	Nicholas et al., 2022	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	90 indivíduos com Perturbação do Stress Pós-Traumático	Apontam para o potencial terapêutico da psicoterapia assistida por MDMA na perturbação do uso do álcool.
LSD	Gasser et al., 2014	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	12 indivíduos com Ansiedade relacionada com Doença Terminal	Suportam a segurança da substância e apontam para a necessidade de estudos em maior escala.
LSD	Holze et al., 2022	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	14 indivíduos com Ansiedade relacionada com Doença Terminal	Suportam os efeitos do LSD na redução da sintomatologia ansiosa neste grupo de doentes, com um prolongamento do efeito até às 16 semanas após a terapêutica.
Ayahuasca	Palhano-Fontes et al., 2019	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado com placebo	29 indivíduos com Depressão Resistente ao Tratamento	Os resultados validaram a segurança da substância e apontaram para um efeito antidepressivo às 24 horas após o tratamento, mantendo-se no 2º e 7º dia.

Referências

1. Miller MJ, Albarracin-Jordan J, Moore C, Capriles JM. Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(23):11207–12.
2. George JR, Michaels TI, Sevelius J, Williams MT. The Psychedelic Renaissance and the limitations of a white-dominant medical framework: A call for Indigenous and Ethnic Minority Inclusion. *Journal of Psychedelic Studies*. 2019;4(1):4–15.
3. Sessa B. The history of psychedelics in medicine. *Handbuch Psychoaktive Substanzen*. 2016;:1–26.
4. Nichols DE, Walter H. The history of psychedelics in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2020;54(04):151–66.
5. Hofmann A. LSD, my problem child: Reflections on sacred drugs, mysticism, and science. Santa Cruz, CA: MAPS, Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies; 2009.
6. Jensen SE, Ramsay R. Treatment of chronic alcoholism with lysergic acid diethylamide. *Canadian Psychiatric Association Journal*. 1963;8(3):182–8.
7. Pahnke WN, Kurland AA, Unger S, Savage C, Wolf S, Goodman LE. Psychedelic therapy (utilizing LSD) with cancer patients. *Journal of Psychedelic Drugs*. 1970;3(1):63–75.
8. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*. 2006;187(3):268–83.
9. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fmri studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(6):2138–43.
10. Wise T, Marwood L, Perkins AM, et al. Instability of default mode network connectivity in major depression: A two-sample confirmation study. *Translational Psychiatry*. 2017;7(4).
11. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*. 2008;213(1-2):93–118.
12. Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2016;24(4):229–68.
13. Office of the Commissioner: FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. US Food and Drug Administration. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fdaapproves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depressionavailable-only-certified>. Consultado pela última vez a: 22/03/2023.
14. Han C, Wang G, Chan S, et al. Definition and identification of patients with treatment-resistant depression in real-world clinical practice settings across asia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020;Volume 16:2929–41.
15. Mahase E. Esketamine is approved in Europe for treating resistant major depressive disorder. *BMJ*. 2019;:l7069.
16. US Department of Justice, Drug Enforcement Administration, Diversion Control Division: Controlled Substance Schedules, List of Controlled Substances. 2018. Disponível em: <http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/>. Consultado pela última vez a: 22/03/2023.
17. European Monitoring Centre for Drugs and Adiction. Classification of controlled drugs – topic overview. 2023. Disponível em: https://www.emcdda.europa.eu/publications/topicoverviews/classification-of-controlled-drugs/html_en. Consultado pela última vez a: 22/03/2023.
18. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: A multicriteria decision analysis. *The Lancet*. 2010;376(9752):1558–65.
19. Stone AL, Storr CL, Anthony JC. Evidence for a hallucinogen dependence syndrome

developing soon after onset of hallucinogen use during adolescence. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2006;15(3):116–30.

20. Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS, Henningfield JE. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*. 2018;142:143–66.

21. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Results from the 2017 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. 2017. Disponível em: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/cbhsqreports/NSDUHDetailedTabs2017/NSDUHDetailedTabs2017.htm#lotsect1pe>. Consultado pela última vez a: 22/03/2023.

22. Shalit N, Rehm J, Lev-Ran S. Epidemiology of hallucinogen use in the U.S. results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions III. *Addictive Behaviors*. 2019;89:35–43.

23. Schlag AK, Aday J, Salam I, Neill JC, Nutt DJ. Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *Journal of Psychopharmacology*. 2022;36(3):258–72.

24. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*. 2008;22(6):603–20.

25. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *Journal of Psychopharmacology*. 2016;30(12):1268–78.

26. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(5):391–410.

27. Hartogsohn I. Constructing drug effects: A history of set and setting. *Drug Science, Policy and Law*. 2017;3:205032451668332.

28. Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2016;61(9):561–75.

29. Gerhard DM, Wohleb ES, Duman RS. Emerging treatment mechanisms for depression: Focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug Discovery Today*. 2016;21(3):454–64.

30. Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 – January 2019. *Journal of Affective Disorders*. 2020;277:831–41.

31. McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2020;276:576–84.

32. Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, et al. Ketamine as an antidepressant: Overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2020;10:204512532091665.

33. Abdallah CG, Averill LA, Krystal JH. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1344(1):66–77.

34. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine n-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: A meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychological Medicine*. 2016;46(7):1459–72.

35. Zanos P. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *European Neuropsychopharmacology*. 2017;27.

36. Deyama S, Bang E, Wohleb ES, et al. Role of neuronal VEGF signaling in the prefrontal cortex in the rapid antidepressant effects of ketamine. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(5):388–400.

37. Amiaz R. Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism: Is it a ketamine-specific effect? *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(3):250–1.

38. Andrade C. Ketamine for depression, 3: Does chirality matter? *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2017;78(06).

39. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(5):383–99.
40. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2021;278:542–55.
41. Jelen LA, Young AH, Stone JM. Ketamine: A tale of two enantiomers. *Journal of Psychopharmacology*. 2020;35(2):109–23.
42. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*. 2016;173(8):816–26.
43. Fava M, Freeman MP, Flynn M, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Molecular Psychiatry*. 2018;25(7):1592–603.
44. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):139.
45. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):893.
46. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: A randomized controlled add-on trial. *Biological Psychiatry*. 2012;71(11):939–46.
47. Thomas RK, Baker G, Lind J, Dursun S. Rapid effectiveness of intravenous ketamine for ultraresistant depression in a clinical setting and evidence for baseline anhedonia and bipolarity as clinical predictors of effectiveness. *Journal of Psychopharmacology*. 2018;32(10):1110–7.
48. Domany Y, Shelton RC, McCullumsmith CB. Ketamine for acute suicidal ideation. an emergency department intervention: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Depression and Anxiety*. 2019;37(3):224–33.
49. Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, et al. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 2021;134:57–68.
50. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(7):620–30.
51. C Mischel NA, Balon R. Esketamine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2021;41(3):233–5.
52. Feder A, Costi S, Rutter SB, et al. A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(2):193–202.
53. Glue P, Neehoff S, Sabadel A, et al. Effects of ketamine in patients with treatment-refractory generalized anxiety and social anxiety disorders: Exploratory double-blind psychoactive-controlled replication study. *Journal of Psychopharmacology*. 2020;34(3):267–72.
54. Taylor JH, Landeros-Weisenberger A, Coughlin C, et al. Ketamine for social anxiety disorder: A randomized, placebo-controlled crossover trial. *Neuropsychopharmacology*. 2017;43(2):325–33.
55. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: A systematic review. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(1):65–78.
56. Grabski M, Borissova A, Marsh B, Morgan CJA, Curran HV. Ketamine as a mental health treatment: Are acute psychoactive effects associated with outcomes? A systematic review. *Behavioural Brain Research*. 2020;392:112629.

57. Rodrigues NB, McIntyre RS, Lipsitz O, Lee Y, Cha DS, Nasri F, et al. Safety and tolerability of IV ketamine in adults with major depressive or bipolar disorder: Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020;19(8):1031–40.
58. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacological Reviews*. 2018;70(3):621–60.
59. Wajs E, Aluisio L, Holder R, et al. Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2020;81(3).
60. Tian H, Hu Z, Xu J, Wang C. The molecular pathophysiology of depression and the New Therapeutics. *MedComm*. 2022;3(3).
61. Pennybaker SJ, Luckenbaugh DA, Park LT, Marquardt CA, Zarate CA. Ketamine and psychosis history: Antidepressant efficacy and psychotomimetic effects postinfusion. *Biological Psychiatry*. 2017;82(5).
62. Carter B, Strawbridge R, Husain MI, et al. Relative effectiveness of augmentation treatments for treatment-resistant depression: A systematic review and network meta-analysis. *International Review of Psychiatry*. 2020;32(5-6):477–90.
63. Freeman MP, Hock RS, Papakostas GI, et al. Body mass index as a moderator of treatment response to ketamine for major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2020;40(3):287–92.
64. O'Brien B, Lijffijt M, Wells A, Swann A, Mathew S. The impact of childhood maltreatment on intravenous ketamine outcomes for adult patients with treatment-resistant depression. *Pharmaceuticals*. 2019;12(3):133.
65. Wilkinson ST, Toprak M, Turner MS, Levine SP, Katz RB, Sanacora G. A survey of the clinical, off-label use of ketamine as a treatment for psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2017;174(7):695–6.
66. Mahase E. Esketamine is approved in Europe for treating resistant major depressive disorder. *BMJ*. 2019;:l7069.
67. CNN Portugal. Combater a depressão com viagens psicadélicas? Há um tratamento inovador no SNS. 2022. Disponível em: <https://cnnportugal.iol.pt/hospital-beatriz-angelo/joao-ribeiro/combater-a-depressao-com-viagens-psicadelicas-ha-um-tratamento-inovador-no-sns/20220129/61dedd640cf21a10a4191aaa>. Consultado pela última vez a: 22/03/2023.
68. Liminal Minds. Ketamine-assisted therapy. 2022. Disponível em: <https://www.liminalminds.pt/en/terapia-assistida-por-ketamina/> Consultado pela última vez a: 22/03/2023.
69. Clínica Hugo Madeira. Psicoterapia assistida por psicadélicos. 2023. Disponível em: <https://www.clinicahugomadeira.com/psicoterapia-assistida-por-psicadelicos/> Consultado pela última vez a 13/01/2023.
70. MEDSCAPE. The APA Guidelines on Ketamine Use for Depression. 2021. Disponível em: https://www.medscape.org/viewarticle/950345_print Consultado pela última vez a: 22/03/2023.
71. Dakwar E, Nunes EV, Hart CL, et al. A single ketamine infusion combined with mindfulness-based behavioral modification to treat cocaine dependence: A randomized clinical trial. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(11):923–30.
72. Greenway KT, Garel N, Jerome L, Feduccia AA. Integrating psychotherapy and psychopharmacology: Psychedelic-assisted psychotherapy and other combined treatments. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020;13(6):655–70.
73. National Library of Medicine. Compound Summary: Psilocybine. 2023. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10624>. Consultado pela última vez a: 22/03/2023.
74. Zamria JA. A phenomenological examination of psilocybin and its positive and persisting aftereffects. *NeuroQuantology*. 2016;14(2).
75. Tyš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24(3):342–56.
76. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: Clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metabolism Reviews*. 2017;49(1):84–91.

77. Hendricks PS, Johnson MW, Griffiths RR. Psilocybin, psychological distress, and Suicidality. *Journal of Psychopharmacology*. 2015;29(9):1041–3.
78. COMPASS Pathways. COMPASS Pathways receives FDA Breakthrough Therapy designation for psilocybin therapy for treatment-resistant depression. 2018. Disponível em: <https://compasspathways.com/compass-pathways-receives-fda-breakthrough-therapy-designation-for-psilocybin-therapy-for-treatment-resistant-depression/>. Consultado pela última vez a: 22/03/2023.
79. Australian Government, Department of Health and Aged Care. MDMA and psilocybin. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/products/unapproved-therapeuticgoods/mdmaandpsilocybin#:~:text=Authorised%20psychiatrists%20can%20prescribe%20products,used%20for%20treatment%2Dresistant%20depression>. Consultado pela última vez a: 22/03/2023
80. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(7):1328–34.
81. de Vos CM, Mason NL, Kuypers KP. Psychedelics and neuroplasticity: A systematic review unraveling the biological underpinnings of psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12.
82. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: Fmri-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*. 2017;7(1).
83. McCulloch DE-W, Grzywacz MZ, Madsen MK, et al. Psilocybin-induced mystical-type experiences are related to persisting positive effects: A quantitative and qualitative report. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13.
84. Nicholas CR, Henriquez KM, Gassman MC, et al. High dose psilocybin is associated with positive subjective effects in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*. 2018;32(7):770–8.
85. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: An open-label Feasibility Study. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(7):619–27.
86. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CM, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: Six-month follow-up. *Psychopharmacology*. 2017;235(2):399–408.
87. Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):481.
88. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15):1402–11.
89. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387:1637-1648
90. von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *eClinicalMedicine*. 2023;56:101809.
91. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, 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*. 2016;30(12):1181–97.
92. Ross S, Bossis A, Guss J, 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*. 2016;30(12):1165–80.
93. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*. 2014;28(11):983–92.
94. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2016;43(1):55–60.
95. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ.

Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*. 2015;29(3):289–99.

96. Eisenstein M. The psychedelic escape from depression. *Nature*. 2022;609(7929).

97. Butler M, Jelen L, Rucker J. Expectancy in placebo-controlled trials of psychedelics: If so, so what? *Psychopharmacology*. 2022;239(10):3047–55.

98. Kuypers KPC, Dolder PC, Ramaekers JG, Liechti ME. Multifaceted empathy of healthy volunteers after single doses of MDMA: A pooled sample of placebo-controlled studies. *Journal of Psychopharmacology*. 2017;31(5):589–98.

99. Baggott MJ, Coyle JR, Siegrist JD, Garrison KJ, Galloway GP, Mendelson JE. Effects of MDMA on Socioemotional Feelings, authenticity, and autobiographical disclosure in healthy volunteers in a controlled setting. 2015;

100. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, 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*. 2019;236(9):2735–45.

101. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). FDA agrees to phase 3 trials of MDMA-assisted psychotherapy for PTSD. 2016. Disponível em: <https://maps.org/research/mdma/ptsd/6480-fda-agreestophase3trialsofmdmaassisted-psychotherapyfor-ptsd>. Consultado pela última vez a: 22/03/2023.

102. Weathers FW. DSM-5 diagnostic criteria for PTSD. Oxford Medicine Online. 2018;

103. Morina N, Wicherts JM, Lobbrecht J, Priebe S. Remission from post-traumatic stress disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of Long Term Outcome Studies. *Clinical Psychology Review*. 2014;34(3):249–55.

104. Sippel LM, Holtzheimer PE, Friedman MJ, Schnurr PP. Defining treatment-resistant posttraumatic stress disorder: A framework for future research. *Biological Psychiatry*. 2018;84(5).

105. Illingworth B, Lewis D, Lambarth A, et al. A comparison of MDMA-assisted psychotherapy to non-assisted psychotherapy in treatment-resistant PTSD: A systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry*. 2021;64(S1).

106. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: The first randomized controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology*. 2011;25(4):439–52.

107. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: A prospective long-term follow-up study. *Journal of Psychopharmacology*. 2013;27(1):28–39.

108. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. 2021. 27, 1025–1033.

109. Nicholas CR, Wang JB, Coker A, 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*. 2022;233:109356.

110. Sessa B, Higbed L, O'Brien S, et al. First Study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2021;35(4):375–83.

111. Danforth AL, Grob CS, Struble C, et al. Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology*. 2018;235(11):3137–48.

112. Wolfson PE, Andries J, Feduccia AA, et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: A randomized pilot study. *Scientific Reports*. 2020;10(1).

113. Mithoefer MC, Grob CS, Brewerton TD. Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: Psilocybin and MDMA. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):481–8.

114. Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clinical Toxicology*.

2011;49(8):705–19.

115. Liester M. A review of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) in the treatment of addictions: Historical Perspectives and Future Prospects. *Current Drug Abuse Reviews*. 2015;7(3):146–56.
116. Dolder PC, Schmid Y, Müller F, Borgwardt S, Liechti ME. LSD acutely impairs fear recognition and enhances emotional empathy and sociality. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(11):2638–46.
117. Rickli A, Moning OD, Hoener MC, Liechti ME. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(8):1327–37.
118. Schmid Y, Liechti ME. Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology*. 2017;235(2):535–45.
119. Li H, Zhong Y, Yang S, Wang J, et al. The potential role of lysergic acid diethylamide for psychological assisted therapy: A meta-analysis of Randomised Controlled Trials in healthy volunteers. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2021;37(3).
120. Szigeti B, Kartner L, Blemings A, et al. Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *eLife*. 2021;10.
121. Fuentes JJ, Fonseca F, Elices M, Farré M, Torrens M. Therapeutic use of LSD in psychiatry: A systematic review of randomized-controlled clinical trials. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;10.
122. Gasser P, Holstein D, Michel Y, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 2014;202(7):513–20.
123. Holze F, Gasser P, Müller F, Dolder PC, Liechti ME. Lysergic acid diethylamide–assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Biological Psychiatry*. 2023;93(3):215–23.
124. Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Research Bulletin*. 2016;126:74–88.
125. Malcolm BJ, Lee KC. Ayahuasca: An ancient sacrament for treatment of contemporary psychiatric illness? *Mental Health Clinician*. 2017;7(1):39–45.
126. Barker SA. N, N-dimethyltryptamine (DMT), an endogenous hallucinogen: Past, present, and future research to determine its role and function. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12.
127. Komater M, Vollenweider FX. Serotonergic hallucinogen-induced visual perceptual alterations. *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs*. 2016;:257–82.
128. dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JE. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: A systematic review of human studies. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2017;7(4):141–57.
129. Bouso JC, González D, Fondevila S, et al. Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of ayahuasca: A longitudinal study. *PLoS ONE*. 2012;7(8).
130. González D, Cantillo J, Pérez, et al. Therapeutic potential of ayahuasca in grief: A prospective, Observational Study. *Psychopharmacology*. 2020;237(4):1171–82.
131. Uthaug MV, van Oorsouw K, Kuypers KP et al. Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. *Psychopharmacology*. 2018;235(10):2979–89.
132. Osório Fde, Sanches RF, Macedo LR, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A preliminary report. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2015;37(1):13–20.
133. Sanches RF, de Lima Osório F, dos Santos RG, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2016;36(1):77–81.
134. Zeifman RJ, Singhal N, dos Santos RG, et al. Rapid and sustained decreases in suicidality following a single dose of ayahuasca among individuals with recurrent major depressive disorder: Results from an open-label trial. *Psychopharmacology*. 2020;238(2):453–9.

135. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, et al. A randomized placebo-controlled trial on the antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression. 2019;49(4):655-663.
136. Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, et al. The hidden therapist: Evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology*. 2018;235(2):505–19.
137. Yaden DB, Griffiths RR. The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2020;4(2):568–72.
138. Miceli McMillan R, Fernandez AV. Understanding subjective experience in psychedelic-assisted psychotherapy: The need for phenomenology. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2022;:000486742211399.
139. Sellers EM, Romach MK, Leiderman DB. Studies with psychedelic drugs in human volunteers. *Neuropharmacology*. 2018;142:116–34.
140. Köck P, Froelich K, Walter M, Lang U, Dürsteler KM. A systematic literature review of clinical trials and therapeutic applications of ibogaine. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2022;138:108717.